

отношению к хронической гипоксии и/или могут быть связаны с задержкой созревания [4].

Наши исследования показывают, что количество эндокриноцитов АПУД-системы связано со стадиями гистогенеза легких. В более ранних стадиях их больше, чем в последующих. Возможно, что и при патологии легких в детском возрасте гиперплазия апудоцитов и НЭТ в большей степени связана с задержкой развития, чем с наличием гипоксии.

Заключение. Таким образом, наибольшее количество эндокринных клеток АПУД-системы обнаруживается на канальцевой стадии гистогенеза легких, предшествующей развитию ацинусов. Наибольший вклад в эндокринное обеспечение вносят НЭТ. С началом развития легочных ацинусов эндокриноцитов становится меньше, причем за счет уменьшения численности НЭТ.

Список литературы

1. Блинова С.А., Юлдашева Н.Б., Хотамова Г.Б. Развитие респираторного отдела легких в постнатальном онтогенезе// Research Focus | Volume 2 | Issue 6 | 2023. ISSN: 2181-3833.
2. Blinova S. A., Oripov F. S., Yuldasheva N., Khamidova F. M. Forming neuroendocrine apparatus of lung in ontogenesis // BIO Web of Conferences 65, 05015 (2023).
3. Blinova S.A., Oripov F.S., Yuldasheva N.B., Khotamova G.B. Histochemical features of neuroepithelial bodies in the respiratory lung // TJE - Thematic journal of Education. ISSN 2249-9822, Vol-7-Issue Q3-2022.-P.106-110.
4. Cutz E, Perrin DG, Pan J, Haas EA, Krous HF. Pulmonary neuroendocrine cells and neuroepithelial bodies in sudden infant death syndrome: potential markers of airway chemoreceptor dysfunction// *Pediatr Dev Pathol.* 2007 Mar-Apr; 10(2):106-16.
5. Cutz E. Hyperplasia of pulmonary neuroendocrine cells in infancy and childhood//*Semin Diagn Pathol.* 2015. Nov; 32(6):420-37.

ВОЗДЕЙСТВИЕ ИММУНОБИОЛОГИЧЕСКИХ КОМПОНЕНТОВ ОРГАНИЗМА НА КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ (Литературный обзор)

Гиязова М.М. <https://orcid.org/0000-0002-9688-3084>

Бухарский государственный медицинский институт

Резюме

На сегодняшний день не осталось ни одной отрасли медицины, которая не была бы поражена коронавирусной инфекцией, а это значит, что нет органов и систем, которые не были бы поражены и не имели бы патологии от заражения SARS-CoV-2. И, действительно, при вирусных инфекциях, как ранее показал опыт медицинского общества, занимались вирусологи и иммунологи, но при коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 настолько глубоко и всесторонне проник в организм, что профильные специалисты просто не могли не затронуть эту тему. Вопросы изучения и проведения научных исследований в этом направлении. Изучение процессов иммунологии организма имеет важное значение при лечении коронавирусной инфекции и ее осложнений. Потребность в знаниях иммунологии определяется также возможным внедрением новых медицинских методов и технологий в диагностике и лечении вирусной, в частности коронавирусной инфекции. SARS-CoV-2, заражая клетки, экспрессирующие поверхностные рецепторы ангиотензинпревращающего фермента-2 (АПФ2) и TMPRSS2, развивается активная репликация и высвобождение вируса, возникает пироптоз - повреждение молекулярной структуры клеток, в т.ч. ДНК, нуклеиновые кислоты и олигомеры ASC. Они распознаются соседними эпителиальными клетками, эндотелиальными клетками и альвеолярными макрофагами, вызывая выработку провоспалительных цитокинов и хемокинов (включая IL-6, IP-10, макрофагальный воспалительный белок 1 α (MIP1 α), MIP1 β и MCP1). Они привлекают моноциты, макрофаги и Т-клетки к месту инфекции, способствуя дальнейшему воспалению (с присоединением ИФН- γ , продуцируемого Т-клетками), создается провоспалительная петля обратной связи, иммунные клетки накапливаются, провоспалительные цитокины вырабатываются с развитием цитокинового шторма, приводящего к полиорганному поражению. Кроме того, активность SARS-CoV-2 усиливается за счет антителозависимого усиления (ADE), что еще больше усугубляет поражение органов, включая нервную систему и полость рта.

Для лечения симптомов и осложнений коронавирусной инфекции важно учитывать изменения иммунитета на клеточном, а затем и на системном уровне, создавая тем самым условия и определенную терапию в лечении инфицированного организма и предотвращая развитие осложнений. и смертей от COVID-19.

Ключевые слова: иммунобиологические компоненты, клиническое течение коронавирусной инфекции, ангиотензин превращающий фермент, полиорганность.

THE IMPACT OF IMMUNOBIOLOGICAL COMPONENTS OF THE BODY ON THE CLINICAL COURSE OF CORONAVIRUS INFECTION (Literature review)

Giyazova M.M. <https://orcid.org/0000-0002-9688-3084>

Bukhara State Medical Institute

Resume

To date, there is no branch of medicine left that would not be affected by coronavirus infection, which means that there are no organs and systems that have not been affected and have not had pathology' from SARS-Co I -2 infection. L usually. with viral infections, as the experience of the medical society has previously shown, virologists and immunologists were engaged, but with coronavirus infection, SARS-CoV-2 penetrated so deeply and comprehensively into the body, that related experts simply could not help but touch upon the issues of studying and conducting scientific research in this direction. The study' of the process of immunobiology of the body is important in the treatment of coronavirus infection and its complications. The need for knowledge of immunobiology is also determined by the possible introduction of new medical methods and technologies in the diagnosis and treatment of viral, in particular coronavirus infection. SARS-Co\ ' -2 infecting cells expressing surface receptors of angiotensin-converting enzyme-2 (ACE2) and TMPRSS2, develops active replication and release of the virus, pyroptosis occurs - damage to the molecular structure of cells, including .1 TP, nucleic acids and ASC oligomers. They are recognized by neighboring epithelial cells, endothelial cells and alveolar macrophages, causing the generation of pro-inflammatory' cytokines and chemokines (including IL-6, IP-10, macrophage inflammatory protein 1a (MI Pl a), MIPlp and MCP1). They attract monocytes, macrophages, and T cells to the site of infection, promoting further inflammation (with the attachment of IF.\ f produced by T cells), a pro-inflammatory' feedback loop is created, immune cells accumulate, pro-inflammatory cytokines are produced with the development of a cytokine storm, leading to multiple organ damage. In addition, the activity of SARS-CoV-2 is enhanced through antibody-dependent enhancement (ADE), which further exacerbates damage to organs, including the nervous system and oral cavity.

For the treatment of symptoms and complications of coronavirus infection, it is important to take into account changes in immunity at the cellular and then at the systemic level, thereby creating conditions and certain therapy in the treatment of an infected organism and preventing the development of complications and deaths from COVID-19.

Key words: immunobiological components, clinical course of coronavirus infection, angiotensin converting enzyme, multiple organs.

KORONAVIRUS INFEKTSIYASINING KLINIK KECHISHIGA ORGANIZM IMMUNOBIOLOGIK TARKIBIY QISMLARINING TA'SIRI (Adabiyot manbalarini haqida umumiy ma'lumot; Adabiyot sharhi)

G'iyozova M.M. [https://orsid kodi. 0000-0002-9688-3084](https://orsid.kodi.0000-0002-9688-3084)

Buxopo tibbiyot instituti

Rezyume

Bugungi kunga qadar tibbiyotning koronavirus infeksiyasidan zarar ko'rmaydigan birorta tarmog'i qolmadi, ya'ni SARS-Co I-2 infeksiyasidan zarar ko'rmagan va patologiyasi bo'lmagan organlar va tizimlar yo'q. L shubhasiz. Virusli infeksiyalar bilan, tibbiyot jamiyati tajribasi ilgari ko'rsatganidek, virusologlar va immunologlar shug'ullangan, ammo koronavirus infeksiyasi bilan SARS-CoV-2 tanaga shunchalik chuqur va har tomonlama kirib bordiki, tegishli mutaxassislar yordam bera olmadilar. ushbu yo'nalishda ilmiy tadqiqotlarni o'rganish va olib borish masalalari. Koronavirus infeksiyasi va uning asoratlarini davolashda organizmning immunobiologiyasi jarayonini o'rganish muhim ahamiyatga ega. Immunobiologiya bo'yicha bilimlarga bo'lgan ehtiyoj virusli, xususan, koronavirus infeksiyasini tashxislash va davolashda yangi tibbiy usullar va texnologiyalarni joriy etish imkoniyati bilan ham belgilanadi. Angiotensin-konverting ferment-2 (ACE2) va TMPRSS2 ning sirt retseptorlarini ifodalovchi SARS-Co\ '-2 infeksiyali hujayralar, virusning faol replikatsiyasini va chiqarilishini rivojlantiradi, piroptoz paydo bo'ladi - hujayralarning molekulyar tuzilishiga zarar, shu jumladan .1 TP, nuklein kislotalar va ASC oligomerlari. Ular qo'shni epitelial hujayralar, endotelial hujayralar va alveolyar makrofaglar tomonidan tan olinadi, bu yallig'lanishga qarshi sitokinlar va kimyokininlar (jumladan, IL-6, IP-10, makrofag yallig'lanish oqsili la (MIP1a), MIP1b va MCP1) hosil bo'lishiga olib keladi. Ular monotsitlar, makrofaglar va T hujayralarini infeksiya o'chog'iga jalb qilib, keyingi yallig'lanishni rag'batlantiradilar (T hujayralari tomonidan ishlab chiqarilgan IF.\f biriktirilishi bilan), yallig'lanishga

qarshi teskari aloqa zanjiri hosil bo'ladi, immun hujayralar to'planadi, yallig'lanishga qarshi. sitokinlar sitokin bo'ronining rivojlanishi bilan ishlab chiqariladi, bu ko'plab organlarning shikastlanishiga olib keladi. Bundan tashqari, SARS-CoV-2 ning faolligi antikorga bog'liq kuchayish (ADE) orqali kuchayadi, bu organlarning, shu jumladan asab tizimi va og'iz bo'shlig'ining shikastlanishini yanada kuchaytiradi.

Koronavirus infeksiyasining alomatlari va asoratlarini davolashda immunitetning hujayra, so'ngra tizimli darajada o'zgarishini hisobga olish, shu orqali infeksiyalangan organizmni davolashda shart-sharoitlar va ma'lum terapiyani yaratish hamda asoratlar rivojlanishining oldini olish muhim ahamiyatga ega. va COVID-19 dan o'lim.

Kalit so'zlar: immunobiologik komponentlar, koronavirus infeksiyasining klinik kechishi, angiotenzinga aylantiruvchi ferment, ko'p organlar.

Актуальность

Фактически уже известно, что клиническая картина коронавирусной инфекции (SARS-CoV2) у разных людей протекает по-разному - от легкой, до тяжелой степени выраженности, и которая сопряжена с тяжелым острым респираторным синдромом (ОРС) [1]. Вирусом, вызывающим тяжелый ОРС является возбудитель SARS-CoV-2, текущей пандемии заболевания 2019 года COVID-19 [2]. На сегодняшний день не осталось никакой отрасли медицины, которая бы не дотронулась до коронавирусной инфекции, это означает, что нет органов и систем, которая не заделась и не имела патологию при инфицировании SARS-CoV-2. Обычно при вирусных инфекциях, как ранее показал опыт общества медиков, занимались вирусологи и иммунологи, но при коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 настолько глубоко и разносторонне проник в организм, что смежные специалисты просто не могли не касаться изучения и ведения научных исследований в данном направлении. Направленная терапия при коронавирусной инфекции возможна только лишь при понимании фундаментальных физиологических и иммунологических процессов организма, с патофизиологических и нейроиммунологических основ развития патологического поражения.

В данном обзоре будет рассмотрена патофизиологическое влияние инфекции SARS-CoV-2 на человека, взаимодействие его с иммунной системой, последующая реакция целого организма и дисфункциональные этапы прогрессирования заболевания. Конечно, при таком раскладе нельзя не дотронуться патофизиологических и

иммунологических особенностей организма в целом, органов и тканей в частности, как ответную реакцию при других коронавирусных инфекциях человека, с влиянием их на развитие патологических процессов в области ротовой полости и патологических очаговых процессов в нервной системе (НС). Также, будет рассматриваться влияние тяжелого острого респираторного синдрома (SARS-CoV) и ближневосточного респираторного синдрома (MERS-COV) на развитие нсйростоматологических и стоматологических синдромов с сопоставлением на этапе последствий или осложнений данной настораживающей патологии.

Дискуссия: изначально COVID-19 был обнаружен в Китае, в городе Ухань в декабре 2019 года, было утверждено, что данная инфекция результат зоонозного инфицирования, передающего от человека к человеку, однако носителем при этом являются животные [3-5]. От SARS-CoV-2 по официальным данным на 2020 год пострадали более 381.000 человек в 195 странах мира, и погибли более 16.000, в то время, как еще большее количество получится, если посчитать не официальную часть населения, которые лечились и не лечились в домашних условиях, или получали лечение под видом других, похожих заболеваний, в результате Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) объявила пандемию COVID-19 [1; 6: 7]. Па сегодняшний день прежняя вспышка по распространению коронавирусной инфекции по официальным данным во всем мире уменьшилась, однако врачи разной специальности, а также научные исследователи до сих пор изучают и борются с последствиями, которые иногда выглядят ужасающими, и серьезно влияют на продолжительность жизни населения. Однако, меры по преодолению инфицирования и развития осложнений не столь эффективны по причине отсутствия знаний о некоторых важных аспектах инфекции SARS-CoV-2 от иммунобиологии патогенного микроорганизма до реакции организма хозяина и вариантов лечения [8-10].

Следуя такому принципу, необходимо понимать, что изучение процесса иммунобиологии организма имеет важное значение в процессе лечения коронавирусной инфекции и её осложнений, по различным направлениям медицинской отрасли. Необходимость знаний иммунобиологии ещё определяется и возможным внедрением новых медицинских методов и технологии в диагностике и лечении вирусных, в частности коронавирусной инфекции. Таким образом, существует неотложная необходимость в лучшем понимании биологии взаимодействия хозяин-патоген при COVID-19. поскольку

это даст важную информацию для определения тактики ведения заболевших, включая установление новых методов лечения. В этом обзоре мы рассмотрим литературу по патофизиологии SARS-CoV-2, его взаимодействию с клетками-мишенями и иммунному ответу на вирус, включая вклад дисфункционального иммунного ответа в прогрессировании заболевания. Также, изучение именно этих сторон патогенеза развития заболевания имеет неимоверное значение в разработке новых видов вакцин для профилактики и методов лечения, как самого заболевания, так и его осложнений.

Давайте, рассмотрим патогенетические стороны развития заболевания с точки зрения патофизиолога и клинициста. Имеются четыре вида человеческих коронавируса 229E, NL63, OC43 и HKU1, поражающие верхние дыхательные пути и протекающие относительно легкими симптомами [2; 11-13]. Кроме этого, существуют три других вида коронавируса (SARS-CoV, MERS-CoV и SARS-CoV-2), которые реплицируются в нижних дыхательных путях и вызывают пневмонию с вероятностью смертельного исхода. SARS-CoV-2 бета-коронавирус, и самым близким с 79% генетическим сходством к нему является SARS-CoV [3; 21-26]. также доказано 98% сходство к SARS-CoV-2 по генетической последовательности коронавируса летучей мыши RaTG13 [4; 14-16] и коронавируса панголина (чешуйчатый муравьед) [5; 17-20].

SARS-CoV-2 передается в основном воздушно-капельным путем, по причине чего он рассматривается как воздушно-капельная инфекция, другие пути передачи не доказаны. Средний инкубационный период SARS-CoV-2 составляет приблизительно 4-5 дней до появления симптомов [6-9], у 97.5 % пациентов симптомы развиваются до 12 дней [8]. На момент госпитализации у пациентов с COVID-19 обычно наблюдается лихорадка и сухой кашель: реже пациенты испытывают затрудненное дыхание, кровохарканье, симптомы интоксикации (боли в мышцах и/или суставах, головную боль, головокружение, диарею, тошноту) [6, 10-15]. По сравнению с SARS-CoV, вирусная нагрузка при SARS-CoV-2 значительно раньше достигает своего пика, уже в последующие 5-6 дней (16-19; 21-24). При тяжелых случаях COVID-19 прогрессируют до острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) в среднем за 8-9 дней от начала заболевания (11, 20; 25-28).

Патофизиология развития инфекции SARS-CoV-2 и SARS-CoV близки друг-другу, с агрессивной воспалительной реакцией дыхательных путей (21; 29-31). Степень тяжести SARS-CoV и MERS-

CoV имеет прямую корреляцию с возрастом [6. П. 14; 32-38). ОРДС при COVID-19 характеризуется затрудненным дыханием и низким уровнем кислорода в крови [22; 38-40]. вследствие развиваются вторичные бактериальные и грибковые инфекции (14; 41-44). ОРДС может привести к дыхательной недостаточности, которая является причиной смерти в 70% случаев летальных исходов COVID-19 [22; 45-47]. в то время, как в ответ на вирусную инфекцию, вызывающий мощный выброс цитокинов иммунной системой, вызывает цитокиновый шторм и симптомы сепсиса, становясь причиной смерти в 28% летальных случаев от COVID-19 [22: 45- 47]. SARS-CoV-2 нарушает нормальные иммунные реакции, вызывая неконтролируемое воспаление, с развитием полиорганной недостаточности (поражая сердечную, печеночную и почечную системы), у тяжелых и критических пациентов. Иммунные паттерны тесно связаны с прогрессированием заболевания. Уменьшение количества периферических Т-клеток является уникальной характеристикой и критерием тяжелого острого респираторного синдрома (ТОРС), тогда как у выздоровевших пациентов они быстро восстанавливаются. У пациентов с SARS-CoV-2 наблюдается лимфопения, активация и дисфункция лимфоцитов, аномалии гранулоцитов и моноцитов, высокий уровень цитокинов и повышение уровня иммуноглобулина G (IgG) и общего количества антител. Лимфопения является ключевой особенностью пациентов с COVID-19. особенно в тяжелых случаях. CD69, CD38 и CD44 высоко экспрессируются на CD4+ и CD8* Т-клетках пациентов, а вирусспецифичные Т-клетки из тяжелых случаев демонстрируют фенотип центральной памяти с высокими уровнями IFN- γ . TNF- α и IL-2 [13: 48-51]. Однако лимфоциты демонстрируют фенотип истощения с активацией белка запрограммированной клеточной гибели-1 (PD1). домена иммуноглобулина Т-клеток и домена муцина-3 (TIM3) и лектиноподобного рецептора клеток-киллеров подсемейства C, члена 1 (NKG2A). Уровень нейтрофилов значительно выше у тяжелых пациентов, в то время как процент эозинофилов, базофилов и моноцитов бывает сниженным. Повышенная выработка цитокинов, особенно IL-10. IL-6 и IL-10. является еще одной ключевой характеристикой тяжелого течения COVID-19. Описание полиорганной недостаточности и патогенетические механизмы поражения органов и систем показаны в рисунке 1 [12: 19-23].

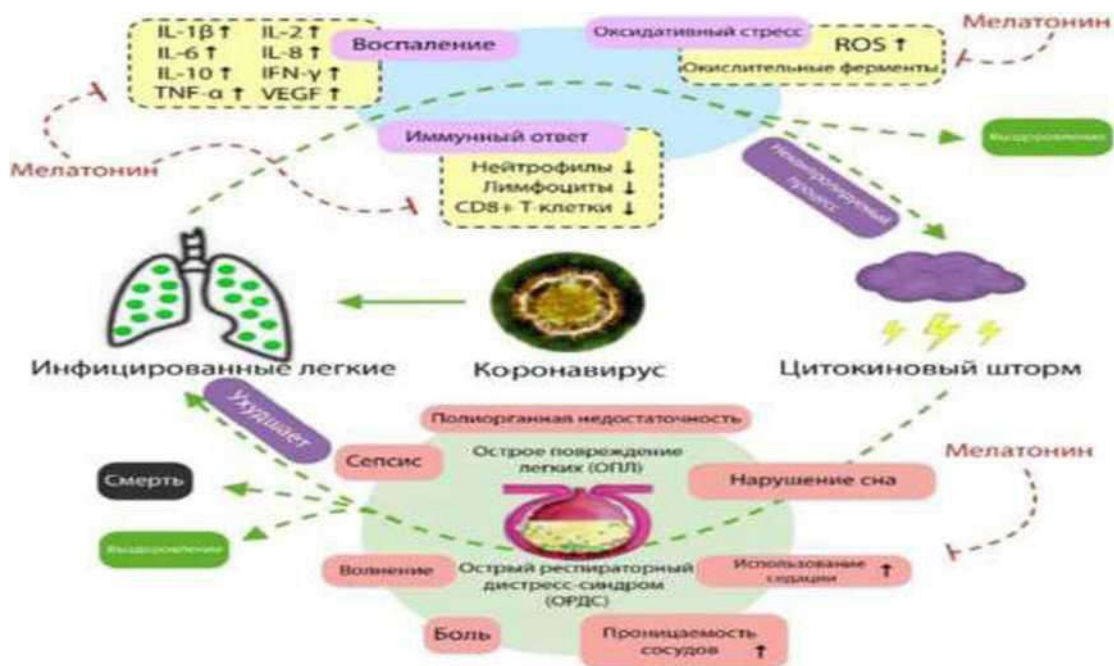


Рис.1 Основные патогенетические механизмы развития полиорганной недостаточности [12: 19-23]

SARS-CoV-2 поражая клетки, экспрессирующие поверхностные рецепторы ангиотензинпревращающего фермента-2 (АПФ2) и TMPRSS2. развивает активную репликацию и высвобождение вируса, происходит пироптоз - повреждение молекулярной структуры клеток, в том числе АТФ. нуклеиновых кислот и олигомеров ASC. Они распознаются соседними эпителиальными клетками, эндотелиальными клетками и альвеолярными макрофагами, вызывая генерацию провоспалительных цитокинов и хемокинов (включая IL-6, IP-10, макрофагальный воспалительный белок 1a (MIP1a), MIP10 и MCP1). Они привлекают моноциты, макрофаги и Т-клетки к месту инфекции, способствуя дальнейшему воспалению (с присоединением IFN γ , продуцируемого Т-клетками), создается провоспалительная петля обратной связи, накапливаются иммунные клетки, вырабатываются провоспалительные цитокины с развитием цитокинового шторма, что приводит к полиорганному повреждению. Кроме того, усиливается активность SARS-CoV-2 через антитело-зависимое усиление (АЗУ), что дополнительно усугубляет повреждение органов, в том числе нервной системы и ротовой полости [4:48-51].

При здоровом иммунном ответе, изначально воспалительный процесс привлекает вирус-специфические Т-клетки к очагу инфекции, где уничтожаются инфицированные клетки до периода распространения вируса. Нейтрализующие антитела у этих людей могут блокировать вирусную инфекцию, а альвеолярные макрофаги

распознают нейтрализованные вирусы и апоптотические клетки и уничтожают их путем фагоцитоза. В целом, таким образом очищается организм от вируса, и пациент выздоравливает.

Выздоровление пациентов зависит еще и от состояния самого иммунитета и наличия коррелятов защиты у людей. В некоторых работах показано, что основными важными сторонами подобной защиты иммунитета является нейтрализация вируса антителами, хотя конкретный титр и специфичность их остаются неопределенными. В SARS-CoV основной мишенью нейтрализующих антител является RBD [52], содержащий 193 аминокислотных остатка (аминокислоты 318-510) в шиповидном белке, которые связываются с рецептором ACE2 (мишенью клетки-хозяина) [35-37]. Необходимость знания подобных антител важно для выбора терапии антителами, но следует учитывать и то, что существующие антитела к другим коронавирусам могут обострять инфекцию SARS-CoV посредством антителозависимую усиления [51-55]. Также наблюдалась корреляция между развитием ОРДС и сероконверсией провоспалительной IgG у 80% пациентов [19]. У пациентов, организм которых выработал нейтрализующие антитела к шиповидным белкам ранее, заболеваемость была выше: пациентам, умершим от инфекции, потребовалось в среднем всего 14,7 дня, чтобы достичь пиковых уровней активности нейтрализующих антител, в отличие от 20 дней у пациентов, которые выздоравливали [54]. Аналогично для MERS: у пациентов с более тяжелым течением заболевания титры антител, по-видимому, выше, чем у пациентов с легким течением заболевания [54; 55], хотя в одном исследовании подвергается сомнению тот факт, что задержка в выработке антител связана с заболеванием [54; 56]. Связывание иммунных комплексов антитело-вирус с активирующими TLR-рецепторами на альвеолярных макрофагах может индуцировать экспрессию провоспалительных факторов, включая IL-8 и MCP1, которые присоединяются к иммуностимулирующей среде [57]. Такие комплексы могут также активировать систему комплемента и приводить к дальнейшему нежелательному воспалению [49].

Таким образом, в развитии тяжело протекающих событий от коронавирусной инфекции важную роль играет состояние иммунного статуса, условия, при котором создается реакция подавления иммунных ответов, и при терапии вирусной интоксикации, поражения органов и систем вследствие этого, необходимо разработка целого ряда медицинских мероприятий, в том числе и терапевтических антител, обладающих низкой или отсутствующей

провоспалительной активностью, но сохраняющих свою способность нейтрализовать вирусы [47].

Выводы

Для терапии симптомов и осложнений коронавирусной инфекции важно учитывать изменения иммунитета на клеточном, а далее и на системном уровне, благодаря чему создаются условия и определенная терапия в лечении инфицированного организма и профилактика развития осложнений и летальных исходов от COVID-19.

Контроль воспалительного ответа может быть столь же важным, как таргетированное воздействие на вирус, лечение полиорганной патологии.

Важно знания о состоянии иммунного ответа хозяина на SARS-CoV-2, которое может влиять на развитие и распространение неблагоприятных и дисфункциональных исходов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. World Health Organization. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020. <https://www.who.int/dg/spccchcs/dctail/who-dirctor-gencral-s-opening-rcmarks-at-ihc-mcdia-briefing-on-covid-19-11-march-2020>.
2. Fehr A.R. Perlman S. Coronaviruses: an overview of their replication and pathogenesis. *Methods. Mol. Biol.* 2015;1282:1-23.
3. Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses. The species severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat. Microbiol.* 2020;5:536-544.
4. Zhou. P. et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* 579, 270-273 (2020).
5. Andersen. K. G., Ranibaut. A., Lipkin. W. I., Holmes. E. C. & Garry, R. F. The proximal origin of SARS-CoV-2. *Nat. Med.* <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0820-9> (2020).
6. Guan. W. J. et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N. Engl. J. Med.* <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032> (2020).
7. Pung. R. et al. Investigation of three clusters of COVID-19 in Singapore: implications for surveillance and response measures. *Lancet* 395, 1039-1046 (2020).

8. Davlatov. S.. Rakhmanov. K.. Usarov. S., Yuldoshcv, I'.. Xudaynazarov. U., & Tuxtayev, J. (2020). Inguinal hernia: Modern aspects of etiopathogenesis and treatment. International Journal of Pharmaceutical Research. 12. 1912-1921. doi: 0.31838/ijpr/2020.SP2.338

9. Mukhamadovna G. M. A Modern Approach to the Early Diagnosis and Treatment of Chronic Diseases of the Oral Mucosa //American Journal of Pediatric Medicine and Health Sciences. – 2023. – Т. 1. – №. 3. – С. 119-126. Giyazova Malika Mukhamadovna Features of Morphological Changes in the Mouth Mucosa in Coronavirus Infection

10. Mukhamadovna G. M. Features of Morphological Changes in the Mouth Mucosa in Coronavirus Infection //Scholastic: Journal of Natural and Medical Education. – 2023. – Т. 2. – №. 5. – С. 450-455.

11. Mukhamadovna G. M. The Importance of Using Lysozyme in the Treatment of Changes in the Oral Mucosa of a Patient with Coronavirus //AMALIY VA TIBBIYOT FANLARI ILMIY JURNALI. – 2022. – Т. 1. – №. 7. – С. 214-219.

12. Muxamadovna G. M. OG'IZ BO'SHLIG'I SHILLIQ QAVATINING SURUNKALI KASALLIKLARINI ERTA TASHXISLASH VA DAVOLASHGA ZAMONAVIY YONDASHUV //AMALIY VA TIBBIYOT FANLARI ILMIY JURNALI. – 2023. – Т. 2. – №. 5. – С. 332-340.

13. Гиязова М. М. Изменения Слизистой Полости Рта При Коронавирусной Инфекции //AMALIY VA TIBBIYOT FANLARI ILMIY JURNALI. – 2022. – Т. 1. – №. 7. – С. 301-304.

14. Giyazova Malika Mukhamadovna ETIOPATHOGENETIC ASPECTS AND FEATURES OF DAMAGE TO THE STRUCTURES OF THE ORAL CAVITY IN CORONAVIRUS INFECTION //WEB OF SCIENTIST: INTERNATIONAL SCIENTEFIC RESEARCH JOURNAL.- 2022.- Т. 3. - №. 11.- С. 943-953

15. Giyazova M. M. Effectiveness in the Treatment of Changes in the Oral Mucosa of a Patient with Coronavirus //MIDDLE EUROPEAN SCIENTIFIC BULLETIN ACADEMIC JOURNAL. – 2022. - Т. 28. - С. 55-59

16. Гиязова М. М., Саноева М. Ж. НЕЙРОСТОМАТОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПОРАЖЕНИЯ СТРУКТУР ПОЛОСТИ РТА ПРИ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ //Conferences. – 2022. – С. 98-110.

17. Giyazova M. M. Modern Treatment of Diseases of the Oral

Mucosa and Periodontal Under the Influence of Covid 19 //International Journal on Integrated Education. – 2021. – T. 4. – №. 10. – C. 96-97.

18. Giyazova M. M. Specificity of the Course and Improvement of Treatment of Diseases of the Oral Mucosa and Periodontal Cavity under the Influence of Covid 19 // "ONLINE-CONFERENCES" PLATFORM. – 2021. – C. 116-117

19. Giyazova M. M., Sh O. S. CHANGES IN THE ORAL CAVITY IN PATIENTS WITH COVID 19 DISEASES //Journal For Innovative Development in Pharmaceutical and Technical Science (JIDPTS). – 2021. – T. 4. – №. 5. C. 79-81.

20. Muxamadovna G. M. OG'IZ BO'SHLIG'I SHILLIQ QAVATINING SURUNKALI KASALLIKLARINI ERTA TASHXISLASH VA DAVOLASHGA ZAMONAVIY YONDASHUV //AMALIY VA TIBBIYOT FANLARI ILMIY JURNALI. – 2023. – T. 2. – №. 5. – C. 332-340.

21. Giyazova M. M. Methods of Dental Examination of Patients with Covid 19 //Central Asian Journal of Medical and Natural Science. – 2022. – T. 3. – №. 3. – C. 522-527.

22. Giyazova M. M. Specificity of the course and improvement of treatment of diseases of the oral mucosa and periodontal cavity under the influence of covid 19//International scientific and practical online conference //ACTUAL PROBLEMS PEDIATRIC DENTISTRY. – 2021. – C. 336.

23. Giyazova, M. M. "Structure Of Treatment of Diseases of The Oral Mucosa and Periodontal Under the Influence of Covid 19//Eurasian Scientific Herald." (2021): 37-40.

24. G. M. M. O. S. MODERN ORAL INFECTION IN PATIENTS WITH COVID 19 DISEASES //2nd International Conference on Science Technology and Educational Practices Hosted from Samsun, Turkey <http://euroasiaconference.com> May 15th-16 th. – 2021. – C. 266-267.

25. Giyazova M. M. The Importance of Using Lysozyme in the Treatment of Changes in the Oral Mucosa of a Patient with Coronavirus //Web of Scholars: Multidimensional Research Journal. – 2022. – T. 1. – №. 5. – C. 114-119.

18. Giyazova Malika Mukhamadovna ORAL MUCOSA, SALIVA AND COVID-19 INFECTION // Web of Scientist: International Scientific Research Journal. -2022. – T. 1. - №. 6. – C. 1571-1578

19. Giyazova M.M. Modern Diagnostics of the Oral Mucosa in Patients With Covid-19 //MIDDLE EUROPEAN SCIENTIFIC BULLETIN journal. -2022. - 25. - C. 191-199.