

Особенности Развития Сахарного Диабета

Умида Негматовна Мавлянова¹, Дониержон Алишерович Саидкулов²

Аннотация: Сахарный диабет является хроническим заболеванием, которое развивается, если поджелудочная железа не вырабатывает достаточно инсулина (в этом случае речь идет о сахарном диабете 1 типа) или организм использует выработанный инсулин неэффективно (соответственно этот вариант характеризует сахарный диабет 2 типа). Известно, что инсулин вырабатывается бета-клетками поджелудочной железы. Важнейшей его функцией является участие в обмене углеводов. С помощью данного гормона поджелудочная железа регулирует уровень глюкозы в крови, поскольку инсулин осуществляет доставку глюкозы в клетки, тем самым способствуя снижению сахара крови. Различают генетически обусловленные и без наследственной предрасположенности формы сахарного диабета. В классификации данного заболевания выделяют сахарный диабет 1 и 2 типов, гестационный диабет, а также другие специфические типы сахарного диабета [1]. К другим специфическим типам относятся, например, юношеский MODY-диабет (данный тип сопровождается генетическими дефектами β -клеточной функции); генетические аномалии, обусловленные нарушением функции инсулинорецепторов; различные эндокринопатии; диабет на фоне хронического панкреатита и другие.

Ключевые слова: сахарный диабет 1 типа (СД1), инсулин, аутоиммунный ответ, поджелудочная железа, β -клетки, антигенпрезентирующие клетки.

Доступность биопородных крыс (BB) и мышей с диабетом без ожирения (NOD), временные модели беременных грызунов (T1DM), значительно расширила наше понимание возможных патогенных механизмов. Недавно стало возможным сравнить эти результаты с данными, полученными на островках человека, полученных из посмертных образцов поджелудочной железы через Сеть доноров органов поджелудочной железы (nPOD) и от пациентов с недавним началом СД с помощью эндоскопической биопсии поджелудочной железы (9). Кроме того, эпидемиологические исследования, направленные на прогнозирование и профилактику СД1, дают картину естественного течения заболевания. Процесс разрушения β -клеток носит хронический характер, часто начинается в младенчестве и продолжается в течение многих месяцев или лет. На момент постановки клинического диагноза СД1 около +80% β -клеток разрушены, а островки инфильтрированы хроническими воспалительными мононуклеарами (инсулит), в том числе CD8+ цитотоксическими Т-клетками. Как только островковый аутоиммунитет начался, прогрессирование разрушения островковых клеток сильно варьирует, быстро прогрессируя до клинического диабета у некоторых пациентов, в то время как у других состояние остается не прогрессирующим.

Патогенез распада островковых клеток. Белки островковых клеток презентуются антигенпрезентирующими клетками (APC) наивным CD4+ Т-клеткам Th0 типа в ассоциации с молекулами основного комплекса гистосовместимости (МНС) класса II. Таким образом, интерлейкин (IL)-12 секретируется антигенпрезентирующими клетками (APC), что способствует дифференцировке клеток Th0 в клетки Th1-типа. Клетки Th1 секретируют IL-2 и IFN- γ , которые дополнительно стимулируют CD8+ цитотоксические Т-клетки или макрофаги к высвобождению свободных радикалов (супероксидов) или перфоринов/гранзимов, что приводит к апоптозу или гибели β -клеток. CD8+ цитотоксические Т-клетки дополнительно

¹ ассистент кафедры патофизиологии СамГМУ

² Студент 3 курса педиатрического факультета ТашМПИ



опосредуют гибель β -клеток через Fas- опосредованные механизмы. С другой стороны, интерлейкин (IL)-4, секретируемый в основном естественными клетками-киллерами Т (НКТ), превращает клетки Th0 в Th2, что приводит к доброкачественному инсулиту.

Риск диабета и время до диабета у родственников пациентов напрямую коррелируют с количеством различных присутствующих аутоантител. Патогенез СД1 широко изучен, но точный механизм, участвующий в инициации и прогрессировании разрушения β -клеток, до сих пор неясен. Презентация специфичных для бета-клеток аутоантигенов антигенпрезентирующими клетками (АПК) [макрофагами или дендритными клетками (ДК)] CD4+-хелперным Т-клеткам в ассоциации с молекулами основного комплекса гистосовместимости (МНС) класса II считается первым шагом в инициации заболевания. Макрофаги секретируют интерлейкин (ИЛ)-12, стимулируя CD4+ Т-клетки к секреции интерферона (ИФН)- γ и ИЛ-2. IFN- γ стимулирует другие покоящиеся макрофаги к высвобождению других цитокинов, таких как IL-1 β , фактор некроза опухоли (TNF- α) и свободные радикалы, токсичные для β -клеток поджелудочной железы. В ходе этого процесса цитокины индуцируют миграцию собственных антиген-специфических β -клеток CD8+ цитотоксических Т-клеток. При распознавании специфического аутоантигена на β -клетках в сочетании с молекулами класса I эти CD8+ цитотоксические Т-клетки индуцируют β -клетки повреждения за счет высвобождения перфорина и гранзима и Fas-опосредованного апоптоза - β клеток. Продолжающееся разрушение β -клеток в конечном итоге приводит к клиническому началу диабета. Недавно эти концепции, полученные в результате исследований на моделях грызунов, были подвергнуты сомнению как имеющие тот же патологический процесс, что и у людей. Анализ вариаций гистопатологии, наблюдаемых у этих доноров органов, позволяет выявить механистические различия, связанные с этиологическими агентами, и выполняет важную функцию в отношении выявления гетерогенности СД1 (120). Полученные данные не всегда согласуются с результатами моделирования на грызунах. Например, отчетливая инфильтрация островков Т-клетками PLA очевидна в поджелудочной железе тех, кто умирает от диабетического кетоацидоза (ДКА) в начале, но в более хронических случаях наблюдается неоднородное распределение разрушенных и функционирующих островков, содержащих β -клетки с инсулином, что свидетельствует о дефекте в секреции, а не в синтезе. В исследовании (обнаружение вируса диабета) экспрессия воспалительных маркеров, преобладание антигенов класса I (а не экспрессия антигенов класса 2) в островках и фактическое выделение вируса предполагают более острый процесс. В совокупности исследования показывают, что СД1 может быть гетерогенной группой состояний, при которых аутоиммунный ответ может быть следствием или сопутствующим, а не пусковым механизмом. При антигенной молекулярной мимикрии перекрестные иммунные ответы возникают из-за значительной структурной гомологии, общей для молекул, кодируемых разными генами. Заболеваемость СД1 увеличилась за последние три-четыре десятилетия в Европе, и клиническая картина заболевания имеет преимущественно сезонное начало. Эти наблюдения подчеркивают роль факторов окружающей среды в патологическом процессе. Долгое время предполагалось, что СД1 у людей вызывается вирусными инфекциями. Однако, несмотря на значительное увеличение информации о различных генетических факторах, контролирующих заболевание, мало что известно о роли предполагаемых факторов окружающей среды, которые могли бы обеспечить более прямой подход к терапии (8). В частности, утверждения о том, что причиной могут быть детские вакцины, не подтверждаются более крупными контролируруемыми исследованиями. Патогенез заболевания может включать множество факторов, включая генетику хозяина, штамм вируса, статус активации аутореактивных Т-клеток, активацию антигенов основного комплекса гистосовместимости НС класса I поджелудочной железы, молекулярную мимикрию между вирусными и β -клеточными эпитопами и прямое разрушение вирусом островковых клеток. цитолиз. Вирусы, как один из факторов внешней среды, влияющих на индукцию СД1, могут действовать как триггеры аутоиммунного ответа или как первичные повреждающие агенты, непосредственно повреждающие β -клетки поджелудочной железы. Иммунные ответы на детерминанту, общую для клеток-хозяев и вируса, могут вызывать тканеспецифический



иммунный ответ путем продукции цитотоксических перекрестно-реактивных эффекторных лимфоцитов или антител, которые распознают собственные белки, расположенные на клетках-мишенях. Было обнаружено, что моноклональные антитела против вирусов способны перекрестно реагировать с детерминантами хозяина (12).

Несколько исследований на людях также показывают, что вирусы являются триггерами заболеваний (7). Вирус Коксаки В4 и вирус краснухи связаны с СД1. В некоторых случаях вирус Коксаки В4 был даже выделен непосредственно из поджелудочной железы людей с острым диабетом 1 типа. Сообщалось, что прививка этого вируса мышам вызывает диабет (8). Значительное внимание было обращено на возможность того, что вирусы могут вызывать некоторые случаи СД1, инфицируя и разрушая β -клетки поджелудочной железы. Однако трудно продемонстрировать *in vivo*, что вирусы реплицируются в β -клетках человека и/или вызывают диабет у людей. Поэтому была разработана система *in vitro* для определения способности вирусов разрушать β -клетки человека в культуре (9). С помощью этого метода было четко показано, что несколько распространенных вирусов человека, в том числе вирус эпидемического паротита, вирус Коксаки В3 (2), вирус Коксаки В4 (8), реовирус типа 3 (13), могут инфицировать β -клетки человека. Кроме того, с помощью радиоиммуноанализа было показано, что инфекция значительно снижает содержание инсулина в β -клетках. Была обнаружена сильная корреляция между геномом ЦМВ в иммуноцитах и аутоантителами к островковым клеткам в сыворотке больных диабетом (14). Сообщается, что около 15% пациентов с впервые диагностированным аутоиммунным СД1 имеют персистирующие ЦМВ-инфекции. Кроме того, было высказано предположение, что молекулярная мимикрия между белком 2С (p2C) вируса Коксаки В4 и аутоантигеном GAD 65 может играть роль в патогенезе СД1. Kaufman et al (13) и Vreugdenhil et al (15) показали, что аминокислотная последовательность p2C имеет поразительную гомологию с таковой в GAD 65 (PEVKEK) и высоко консервативна в изолятах вируса Коксаки В4, а также в разных вирусах. подгруппы Коксаки В-подобных вирусов. Это наиболее распространенные энтеровирусы, поэтому воздействие мотива мимикрии должно быть частым событием на протяжении всей жизни. Кроме того, они предположили, что молекулярная мимикрия может быть ограничена субпопуляцией HLA-DR3 пациентов с СД1. Хотя вероятны многочисленные сходства последовательностей между вирусными белками и аутоантигенами β -клеток, наибольшее внимание привлекла связь между коксакивирусной инфекцией и аутоиммунитетом против GAD 65.

СУПЕРАНТИГЕНЫ

Помимо молекулярной мимикрии ретровирусная экспрессия суперантигенов (Sags) может активировать клональную экспансию аутореактивных Т-клеточных клонов. Суперантигены участвуют в патогенезе различных аутоиммунных заболеваний (142, 143). Первоначально описанные как антигены, стимулирующие второстепенные лимфоциты, ретровирусные Sag, экспрессируемые В-клетками, взаимодействуют с развитием Т-хелперных клеток как Th1, так и Th2 подтипов у мышей. Исследование пациентов с СД1 показало, что две трети сывороток, положительных на IAA, также реагировали с p73 (14). Конрад и др. (15) выделили новый эндогенный ретровирус человека (HERV), ассоциированный с вирусом опухоли молочной железы мыши, у пациентов с острым началом СД1. Он назвал их подтипом HERV IDDMK1,222.

Кроме того, они показали, что N-концевая часть оболочечного гена (*env*) кодирует МНС класса II-зависимый суперантиген. Он предположил, что экспрессия этого САГ, индуцируемая внепанкреатическими и профессиональными антиген-представляющими клетки, может привести к разрушению β -клеток посредством системной активации аутореактивных Т-клеток. Он также сообщил, что избирательная экспансия V β 7+ Т-клеток в инфильтратах островковых клеток у двух пациентов с недавним началом ИМД была связана с большим разнообразием узловых линий V β 7+ Т-клеток (146). Однако другим исследователям не удалось подтвердить специфичность IDDMK1,2,22 для СД1, поскольку вирусная в равной степени восстанавливалась



как у контрольной группы, так и у больных (17). Кроме того, как у пациентов, так и у контрольной группы вырабатывались антитела к белкам *env*.

Чтобы установить молекулярную мимикрию как механизм, ответственный за аутоиммунные заболевания, важно идентифицировать точный эпитоп, который инициирует гипотезы. в результате перекрестно-реактивный иммунный ответ. Дополнительное осложнение, возникшее в различных исследованиях на животных, связано с распределением эпитопа (18). Со временем развивается увеличивающийся набор аутоантигенов или аутоантигенных пептидов, которые реагируют с аутоантителами. У мышей NOD описано как внутримолекулярное, так и межмолекулярное распределение эпитопа (19). Эти исследования показали, что ответы Т-клеток у мышей NOD расширяются *in vivo* против определенной группы антигенов островковых клеток в упорядоченной последовательности. Эти ответы у молодых мышей NOD изначально проявляют сильную реактивность к ферменту GAD, а не к другим антигенам островковых клеток. Кроме того, первоначальный ответ на ГТР изначально ограничивается только одной областью белка. Постепенно этот ответ распространяется внутримолекулярно, чтобы вовлечь другие области белка. В конце концов, после деструктивного воспаления островковых клеток (инсулита), возникающего в результате аутоиммунитета β -клеток, ответы Т-клеток распространяются межмолекулярно, чтобы также вовлечь другие белки островковых клеток (например, белок теплового шока 60, карбоксипептидазу H и инсулин). Это распространение эпитопа затрудняет прогнозирование того, какие предполагаемые перекрестные реакции, если таковые имеются, важны с точки зрения индукции заболевания, а какие не вызывают аутоиммунную патологию, особенно у людей, подвергшихся воздействию многих инфекций.

Дефицит иммунной регуляции при СД 1 типа.

Имеются как доказательства, так и предположения о дефектах центральных и периферических механизмов иммунорегуляции при аутоиммунной форме СД1. Делеция аутореактивных Т-клеток в тимусе является одним из механизмов индукции толерантности к аутоантигенам (центральная делеция). Это может включать снижение экспрессии инсулина в тимусе восприимчивых людей из-за присутствия аллелей класса I 5'-гена инсулина VNTR, как уже обсуждалось. Другие предположили, что именно неэффективное связывание антигена HLA-DQ или -DR, склонных к T1D, способствует аутоиммунному ответу островковых клеток, поскольку оно позволяет аутореактивным Т-клеткам избежать удаления тимуса и попасть в кровоток. В дополнение к делеции клональных Т-клеток и энергии в тимусе, периферические регуляторные Т-клетки (Treg) необходимы для подавления Т-клеточного ответа как на чужеродные, так и на собственные антигены, и для предотвращения аутоиммунного ответа. Различные исследования выявили дефекты в периферических Т регуляторных клетках у пациентов с СД1 (15, 16), а также у мышей NOD, поражающих как NKT-клетки (9), так и CD4+CD25+ Т-супрессорные Т-клетки. Поскольку эти клетки Т регуляторы присутствуют у обоих видов, необходимо активно искать способы их стимуляции, чтобы обеспечить новые методы лечения в будущем. Возможность будущего терапевтического использования Т регуляторных клеток при аутоиммунных заболеваниях человека во многом зависит от фундаментальных исследований, направленные на выяснение механизмов индукции и функции этих клеток. Можно рассматривать терапию иммуномодулирующими соединениями, которые специально нацелены на эндогенные пулы клеток Treg (6). Такой подход требует более детального изучения внутриклеточных и внеклеточных событий, регулирующих дифференцировку и репродукцию этих клеток *in vivo*. Большой интерес представляет появление иммуноопосредованного СД1 у пациентов, получавших ингибиторы контрольных точек по поводу различных видов рака (7). Разблокировка иммунного ответа препаратами, блокирующими молекулы запрограммированной смерти (PD1) или его лиганд, PDL1, а также CTLA4, может привести к иммунотоксичности с возникновением аутоиммунного ответа, поражающего различные органы, в том числе эндокринные ткани, такие как щитовидная железа, надпочечники, и поджелудочной железы, вызывая форму СД1 (158). Действительно, аутоиммунный ответ



называют «ахиллесовой пятой» иммунотерапии, при этом увеличивается количество сообщений о его связи с СД1 (9).

Факторы окружающей среды при диабете 1 типа.

Помимо семейной предрасположенности, многие данные указывают на важную роль факторов окружающей среды в патогенезе заболевания. Более 60% однояйцевых близнецов с диабетом 1 типа не соответствуют заболеванию, и у большинства близнецов без диабета отсутствуют аутоантитела к островковым клеткам. За последние 3 десятилетия заболеваемость в странах Запада резко возросла, что нельзя объяснить накоплением восприимчивых генов. Африканцы и китайцы с преобладанием тропических районов имеют низкую частоту восприимчивых генов и низкие показатели СД1 (7), за исключением случаев, когда имеется высокий уровень европеоидной генетической примеси. Более убедительно то, что мигранты из стран с плохой гигиеной и низкой заболеваемостью СД1 в страны с высокой гигиеной и высокой заболеваемостью становятся такими же восприимчивыми, как коренные жители, в течение одного поколения (10). Животные, выращенные в стерильных условиях, имеют раннее начало и повышенную заболеваемость диабетом, в то время как животные, инфицированные внутренними микроорганизмами и паразитами, становятся защищенными (16). Предлагается гигиеническая гипотеза. Сильная причинно-следственная связь между преобладающим уровнем общественной гигиены, особенно в отношении питьевой воды, и резким ростом заболеваемости аутоиммунными заболеваниями, такими как СД1, в современном мире получила название гигиенической гипотезы.

РОЛЬ ПИТАНИЯ

Несмотря на убедительные эпидемиологические данные о факторах окружающей среды, провоцирующих СД1 у генетически предрасположенных лиц, их идентичность остается неясной. Это может быть связано с длительным периодом времени между воздействием и началом гипергликемии, сложной генетикой заболевания и вероятными множественными поражениями, возможно, различного происхождения, вовлеченными в инициацию инсулита и последующую деструкцию β -клеток. С этим аутоиммунным заболеванием связаны диетические привычки, такие как потребление молочных продуктов и раннее отлучение младенцев от груди, а также пищевые токсины, такие как нитраты и нитриты (16, 17). Сообщалось о сильной корреляции между потреблением ферментированного молочного белка на душу населения и заболеваемостью диабетом между странами и внутри них (17). Сообщаемая отрицательная связь между заболеваемостью диабетом и высокой частотой, и продолжительностью грудного вскармливания является более спорной (16) и не была подтверждена сообщениями из Германии и США. Несколько исследований обнаружили связь между потреблением продуктов, богатых нитратами (или нитритами), которые в кишечнике восстанавливаются до нитритов, и возникновением диабета 1 типа. Считается, что активными частицами являются N-нитрозосоединения, которые могут образовываться в результате реакции нитрита с аминами. Совсем недавно микробиом кишечника и его модулирование диетическими факторами были связаны с причинно-следственной связью с СД1 (17). Заболеваемость диабетом 1 типа варьируется во всем мире в зависимости от рациона питания. Углубленное изучение пищевых факторов риска во время беременности и в раннем неонатальном периоде необходимо для подтверждения того, взаимодействует ли диета с генетической предрасположенностью к раннему развитию СД1 и в какой степени. Методы скрининга диабета 1 типа СД1 на сегодняшний день является наиболее распространенным хроническим метаболическим заболеванием в детском и подростковом возрасте, и его распространенность и заболеваемость растут во всем мире. Этот рост заболеваемости является самым высоким среди детей в возрасте до 5 лет. Профилактика диабета 1 типа станет важным шагом вперед в жизни людей с преддиабетом и значительно облегчит текущую и прогнозируемую нагрузку как на человека, так и на систему здравоохранения. Выявление лиц, подверженных риску развития заболевания, и предотвращение его прогрессирования являются двумя важными шагами до начала заболевания. Наличие островковых аутоантител, а также генетическая предрасположенность со



специфическими гаплотипами HLA являются известными факторами риска, связанными с развитием сахарного диабета. Большинство исследований было проведено на родственниках первой степени родства пациентов с СД1, у которых риск развития диабета в 15 раз выше, чем в общей популяции. Однако более 90% всех пациентов с диабетом 1 типа не имеют пораженных членов семьи. Поэтому крайне важно разработать стандартизированный метод скрининга, который позволит эффективно выявлять лиц с высоким риском среди населения в целом. Детей школьного возраста в возрасте от 5 до 18 лет обследовали для оценки прогностического значения аутоантител в период от 6 до 12 лет). Это исследование показало, что риск развития СД 1 на фоне ИСА в отсутствие других аутоантител низок, тогда как при наличии более чем одного аутоантитела (GAD65A, IAA, IA-2A или IA-2βA) риск развития СД1 в общей популяции высок. Аналогичные результаты были получены и в других исследованиях (18). Эти результаты подтверждают ценность множественных аутоантител как хороших прогностических маркеров СД1 не только у ближайших родственников, но и у населения в целом. Следовательно, Американская диабетическая ассоциация в настоящее время рассматривает наличие 2 или более аутоантител как форму раннего предсимптоматического диабета.

Профилактика диабета 1 типа.

Выяснение естественного течения преддиабета позволило охарактеризовать лиц с самым высоким риском развития аутоиммунного СД1 с использованием генетических, иммунологических и метаболических маркеров. Эта прогностическая способность стала возможной как у родственников высокого риска, так и у населения в целом, как упоминалось выше. Субклиническая аутоиммунная деструкция β-клеток поджелудочной железы может длиться от нескольких месяцев до нескольких лет. Этот преддиабетический период позволил исследователям протестировать стратегии профилактики, которые в основном были направлены на модулирование аутоиммунного процесса. Ряд исследований, начатых с общим иммунодепрессантом, такие как циклоспорин-А, азатиоприн и преднизолон, у больных с новым клиническим дебютом СД1 дали положительные результаты в виде увеличения частоты неинсулиновой ремиссии и улучшения запасов эндогенного инсулина. Однако, несмотря на продолжающуюся иммунотерапию, связанную с риском повреждения почек и лимфомы при более высоких дозах, рецидивы оказались правилом, и от такого лечения отказались. Циклоспорин, вводимый в преддиабетическую фазу заболевания, отсрочивал, но не предотвращал развитие диабета (18). С наблюдением, что никотинамид предотвращает разрушение β-клеток поджелудочной железы из-за стрептозотоцина, повышая уровень НАД в островковых клетках в результате индуцированных супероксидом разрывов и репарации ДНК, витамин был подвергнут большому европейскому и канадскому испытанию, названному Европейским интервенционным испытанием. при сахарном диабете с никотинамидом. Однако никотинамид не смог предотвратить прогрессирование диабета (18). Кроме того, исследование в Германии (DENIS) не выявило какого-либо влияния никотинамида на профилактику СД1 (17). В более поздних исследованиях использовались анти-CD21 (ритуксимаб), анти-CD3, анти-CTLA-4, пероральный инсулин, пептиды GAD65 и инфузии клеток Treg с ранними обнадеживающими результатами в поддержании секреции инсулина, но без долгосрочных эффектов. Эти результаты у людей часто основывались на исследованиях на мышах NOD (9). В отличие от этих обнадеживающих исследований на мышах NOD, где различные вмешательства вызывают длительные ремиссии, ни одно из исследований на людях до сих пор не привело к длительным ремиссиям у людей (8).

Литература:

1. Сахарный диабет у детей и подростков: консенсус ISPAD по клинической практике: 2014 / пер. с англ. под ред. В. А. Петерковой. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. — 656 с.
2. Дедов И. И., Шестакова М. В., Петеркова В. А., Викулова О. К. и др. Сахарный диабет у детей и подростков по данным Федерального регистра Российской Федерации: динамика основных эпидемиологических характеристик за 2013-2016 гг. // Сахарный диабет. — 2017. — № 6 (20). — С. 392-402.



3. Дедов И. И., Малиевский О. А., Петеркова В. А. Детская эндокринология: учебник. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. — 256 с. Safoeva Z. F., Samiyeva G. U. RESPIRATORY TRACT MICROBIOCENOSIS DISORDERS IN CHILDREN WITH ACUTE STENOTIC LARYNGOTRACHEITIS //Академические исследования в современной науке. — 2022. — Т. 1. — №. 15. — С. 43-44.
4. Safoeva Z. F., Utkurovna S. G. DYSBIOTIC UPPER AIRWAY DISORDERS IN CHILDREN WITH ACUTE STENOTIC LARYNGOTRACHEITIS LARYNGOTRACHEITIS //World Bulletin of Public Health. — 2022. — Т. 11. — С. 1-4.
5. Safoeva Z., Samieva G. Treatment of children with acute stenosing laryngotracheitis in conditions of prolonged tracheal intubation //Евразийский журнал медицинских и естественных наук. — 2022. — Т. 2. — №. 6. — С. 185-190.
6. Safoeva Z. F., Samiyeva G. U. CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL FEATURES AND THERAPY OPTIONS FOR RECURRENT LARYNGOTRACHEITIS IN CHILDREN //Theoretical aspects in the formation of pedagogical sciences. — 2022. — Т. 1. — №. 4. — С. 105-106.
7. Farxotovna S. Z. MODERN CONCEPTS OF RECURRENT LARYNGOTRACHEITIS IN CHILDREN: PROBLEMS AND SOLUTIONS //JOURNAL OF BIOMEDICINE AND PRACTICE. — 2022. — Т. 7. — №. 1.
8. Safoeva Z. F., Samieva G. U. ENDOGENOUS INTOXICATION SYNDROME IN CHILDREN AND ITS EFFECT ON THE CLINICAL COURSE OF VARIOUS FORMS OF LARYNGOTRACHEITIS //Materials of International Scientific-Practical Conference. — 2022. — С. 25.
9. Сафаева З., Абдувахидова А. СОВРЕМЕННЫЕ ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ И ОСОБЕННОСТИ ЛЕЧЕНИЯ РЕЦИДИВИРУЮЩЕГО ЛАРИНГОТРАХЕИТА У ДЕТЕЙ //Solution of social problems in management and economy. — 2023. — Т. 2. — №. 2. — С. 62-65.
10. Сафаева З., Абдувахидова А. РЕСПИРАТОРНЫЕ МИКРОБНЫЕ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ С ОСТРЫМ СТЕНОЗИРУЮЩИМ ЛАРИНГОТРАХЕИТОМ //Science and innovation in the education system. — 2023. — Т. 2. — №. 2. — С. 71-73.
11. Сафоева З., Самиева Г., Саттарова С. Формирование рецидивирующего стенозирующего ларинготрахеита у детей в зависимости от их возраста, анамнеза и респираторно-аллергологического статуса //Журнал биомедицины и практики. — 2021. — Т. 1. — №. 3/2. — С. 152-158.
12. Сафоева З. Ф. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА НЕВРОЛОГИЧЕСКОЙ СИМПТОМАТИКИ У ДЕТЕЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВИДА РОДРАЗРЕШЕНИЯ //Молодежь и медицинская наука в XXI веке. — 2018. — С. 61-63.
13. Навменова Я. Л., Русаленко М. Г., Васюхина И. А., Жмайлик М. В., Савастеева И. Г. Сахарный диабет у детей: особенности диагностики и ведения. — Гомель: ГУ "РНПЦ РМ и ЭЧ", 2017. — 58 с. 5. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / под ред. И. И. Дедова, М. В. Шестаковой, А. Ю. Майоровой. — 9-й выпуск (дополненный). — М., 2019. — 216 с.
14. Sarkisova V. et al. ESSENTIAL ROLE OF BRADIKININ IN THE COURSE OF BASIC LIFE PROCESSES //Science and innovation. — 2022. — Т. 1. — №. D8. — С. 576-581.
15. Мавлянова У. Н., Саидкулов Д. Х. Особенности клинического течения коморбидных состояний при туберкулезе (литературный обзор) //Science and Education. — 2023. — Т. 4. — №. 10. — С. 79-84.



16. Ибрагимов Д. Д. и др. Причина развития одонтогенного остеомиелита при несвоевременной хирургической стоматологической тактике (случай из практики) //Scientific progress. – 2021. – Т. 2. – №. 5. – С. 287-291.
17. Safoevna K. D., Nematovna M. U., Xidirovna L. Z. LEVELS OF PREGNANCY INFLAMMATION IN PHOSPHOROGANIC PESTICIDE POISONING //Archive of Conferences. – 2021. – С. 27-29.
18. Mavlyanova U. N., Saidkulov D. A. Features of the etiopathogenesis of lung lesions in tuberculosis //Science and Education. – 2023. – Т. 4. – №. 2. – С. 352-356.
19. Mavlyanova U. N. ETIOLOGY AND PATHOGENESIS OF DIABETES MELLITUS IN CHILDREN AND ADOLESCENTS //Thematics Journal of Education. – 2022. – Т. 7. – №. 3.

