

Степень дегенерации крестообразной связки и остеоартрозом коленного сустава

Исматилло Савридинович Негматов
Нигора Кобиловна Гиясова
Самаркандский государственный медицинский университет

Аннотация: Цель исследования заключалась в изучении связи между степенью дегенерации крестообразных связок и хондрогенной дифференцировкой у пациентов с остеоартрозом коленного сустава. Дегенерация связок является распространенным результатом аномального биомеханического стресса и процесса старения, что способствует прогрессированию остеоартроза. В данном исследовании были проанализированы передние и задние крестообразные связки у взрослых пациентов с остеоартрозом коленного сустава. Оценка дегенерации проводилась гистологически, а также исследовалась экспрессия склераксиса (как маркера клеток связок) и HMG box 9 типа Sry (SOX9) (как хондрогенного маркера). Результаты показали противоположную экспрессию между склераксисом и SOX9 в зависимости от степени дегенерации связок. Это исследование подтверждает связь между хондрогенной дифференцировкой и прогрессированием дегенерации связок у пациентов с остеоартрозом. Экспрессия SOX9 может служить индикатором степени дегенерации связок, исследования в данной области должны также исследовать возможность подавления хондрогенной дифференцировки для предотвращения прогрессирования дегенеративного процесса крестообразных связок у пациентов с остеоартрозом.

Ключевые слова: дегенерация, крестообразная связка, остеоартроз, коленный сустав

The degree of degeneration of the cruciate ligament and osteoarthritis of the knee joint

Ismatillo Savridinovich Negmatov
Nigora Kobilovna Giyasova
Samarkand State Medical University

Abstract: The aim of the study was to study the relationship between the degree of cruciate ligament degeneration and chondrogenic differentiation in patients with

osteoarthritis of the knee. Ligament degeneration is a common result of abnormal biomechanical stress and the aging process, which contributes to the progression of osteoarthritis. This study analyzed the anterior and posterior cruciate ligaments in adult patients with osteoarthritis of the knee. Degeneration was assessed histologically, and the expression of scleraxis (as a ligamentous cell marker) and HMG box 9 type Sry (SOX9) (as a chondrogenic marker) was examined. The results showed opposite expression between scleraxis and SOX9 depending on the degree of ligament degeneration. This study confirms the association between chondrogenic differentiation and progression of ligamentous degeneration in patients with osteoarthritis. Expression of SOX9 may serve as an indicator of the degree of ligament degeneration, research in this area should also investigate the possibility of suppressing chondrogenic differentiation to prevent the progression of the degenerative process of the cruciate ligaments in patients with osteoarthritis.

Keywords: degeneration, cruciate ligament, osteoarthritis, knee joint

Введение

Постепенное разрушение ткани и потеря функции передней и задней крестообразных связок (ACL и PCL соответственно) является типичным для остеоартрита (ОА) коленного сустава. Дегенерация связок связана с активными клеточными процессами, которые включают повышенный оборот и ремоделирование внеклеточного матрикса (ЕСМ). Эта дегенерация способствует развитию ОА, так как факторы старения приводят к изменениям в коллагене и стабильности связок. Однако биологические механизмы, лежащие в основе дегенерации связок, пока не полностью исследованы.

Гистологически дегенерация связок проявляется нарушением структуры коллагеновых волокон, изменением слизистой оболочки, хондронидной метаплазией и кистозными изменениями. Дегенерирующие клетки связок проявляют хондроцитарные характеристики, такие как увеличенные ядра и/или клетки с лакунами. Также наблюдаются изменения в составе коллагена, такие как накопление коллагена III типа и индукция коллагена II типа в фиброзно-хрящевых областях при дегенерации связок.

Склераксис, фактор транскрипции “спираль-петля-спираль”, является специфическим маркером теногенных клеток и зрелых дифференцированных теноцитов. Ранее было показано, что физиологические механические силы поддерживают экспрессию склераксиса в клетках сухожилий через сигнализацию TGF- β /Smad2/3. Однако остается неизвестным, как изменяется экспрессия склераксиса в связках при дегенерации. Также не было исследовано, активируется ли экспрессия HMG box 9 типа Sry (SOX9) в клетках, проявляющих хондрогенные паттерны, в дегенерирующих связках. Мы предположили, что

клетки в дегенерирующих связках могут приобретать хондрогенный потенциал и проявлять сниженную регуляцию склераксиса, а повышенную экспрессию SOX9. В данном исследовании мы представляем убедительные доказательства хондрогенной дифференцировки в дегенерирующих крестообразных связках.

Материалы и методы

Исследование проводилось на коленных суставах пациентов с остеоартритом, которым было выполнено заднее стабилизированное тотальное эндопротезирование коленного сустава. В исследовании использовались 20 образцов передней крестообразной связки (ACL) и 30 образцов задней крестообразной связки (PCL) из 30 коленных суставов 28 пациентов. Возраст пациентов составлял в среднем 77 лет (диапазон от 67 до 84 лет), включая 23 женщины и 5 мужчин. Рентгенологическая классификация коленных суставов показала, что 10 коленных суставов были 3-го класса, 14 коленных суставов - 4-го класса и 6 коленных суставов - 5-го класса по степени остеоартрита. 26 колен имели варусную деформацию, а 4 колена имели вальгусную деформацию. Пациенты с предыдущей травмой колена, операцией на колене, воспалительным артритом, инфекцией суставов или иммуносупрессивной терапией были исключены из исследования.

Эксперименты были проведены в соответствии с протоколом, утвержденным институциональным наблюдательным советом больницы, и получено информированное согласие от всех пациентов.

Для изучения склераксиса мыши использовалась ДНК, кодирующая его остатки. Мы синтезировали антитела, чтобы избежать перекрестных реакций с другими факторами транскрипции. Праймеры для ПЦР вводили сайты NdeI и BamHI для вектора экспрессии. Правильность последовательности была подтверждена секвенированием ДНК. Вектор экспрессии использовался для трансформации бактерий *E. coli*. Рекомбинантный белок был очищен и использован для иммунизации кроликов и аффинной очистки антител.

Для исследования ахиллова сухожилия мы генерировали нулевые линии и линии сухожилий с повышенной экспрессией склераксиса. Изолированные теноциты использовались для создания клеточных линий теноцитов. Клеточные линии сухожилий без склераксиса были получены из ахиллова сухожилия взрослых мышей с определенным генетическим фоном. Затем эти клетки были выделены, клонированы и создано несколько иммортализованных клонов. Некоторые из этих клонов были подвергнуты обработке аденовирусом для удаления генов, связанных со склераксисом. Делеция аллелей Scleraxis была подтверждена методом ПЦР. Для инактивации гена склераксиса у взрослых мышей была выполнена инъекция аденовируса, кодирующего рекомбиназу Cre,

в ахиллово сухожилие. Через неделю оценивалась экспрессия белка склераксиса в теноцитах с помощью иммуногистохимии.

Для создания клеточных линий теноцитов, экспрессирующих склераксис, была сгенерирована конструкция, включающая склераксис и флаг-тег. Конструкция была клонирована в лентивирусный вектор экспрессии. Лентивирусная инфекция была проведена в клетках сухожилий без склераксиса, а затем проведен отбор стабильных клонов с помощью пурамицина.

Исследование проводилось, чтобы исследовать склераксис и его роль в ткани сухожилий. Были использованы различные методы, включая генерацию клеточных линий с экспрессией или удалением склераксиса, для изучения функций и влияния данного белка на клеточные процессы.

Для проведения исследования использовались следующие антитела и реагенты. Для иммуногистохимического анализа применяли мышинное моноклональное антитело против Flag M2, кроличье поликлональное антитело против склераксии, кроличье поликлональное антитело против SOX9, кроличье поликлональное антитело против коллагена I типа, кроличье поликлональное антитело против коллагена II и III типов, кроличье поликлональное антитело против агрекана, нормальный IgG кролика, биотинилированный ослиный анти-кроличий IgG и Cy3-конъюгированный ослиный анти-кроличий IgG. Для обнаружения иммунореактивных полос на иммобилизованной мембране использовали первичные и конъюгированные с IRDye 800CW- или IRDye 680-вторичные антитела.

Для подготовки образцов сухожилий проводили стандартный разрез кожи по передней средней линии для ТКА. После макроскопической оценки состояния крестообразных связок, связки были иссечены из большеберцовой и бедренной костей вложения. Образцы связок были законсервированы в 10% нейтральном забуференном формалине или заморожены в смеси с оптимальной температурой резки (ОСТ) и хранились при температуре -80°C . Парафиновые срезы были окрашены гематоксилином/эозином, а криостатные срезы использовались для других анализов.

В данном исследовании были использованы различные антитела и реагенты для проведения иммуногистохимического анализа и иммуноблоттинга, а также для подготовки образцов сухожилий для микроскопического анализа.

Результаты

Первоначально мы провели западный анализ, чтобы оценить специфичность нашего антитела к склераксии. Обнаружено, что наше антитело взаимодействует с клеточными лизатами, экспрессирующими склераксис, но не с негативными контрольными лизатами. Молекулярный размер реагирующей полосы совпал с размером, обнаруженным с помощью антитела против флага,

используемого для экспрессии склераксиса. Иммунофлуоресцентный анализ сухожилий мышей подтвердил снижение экспрессии Scleraxis в образцах, обработанных Cre, а также интенсивную экспрессию склераксиса в теноцитах дикого типа.

Мы получили 20 образцов ACL и 30 образцов PCL. Макроскопический анализ показал, что среди ACL было 9 нормальных, 11 тонких и склеротических и 10 разорванных образцов, а среди PCL - 22 нормальных и 8 тонких и склеротических образцов. Ни одного случая разорванного PCL не было обнаружено во время интраоперационного осмотра. Гистологическая оценка показала значительную вариабельность расположения коллагеновых волокон и формы клеток в крестообразных связках пациентов с ОА. Было выявлено три класса в зависимости от расположения и формы клеток. Не было значимых различий в распределении классов между ACL и PCL. По мере увеличения степени повреждения наблюдалось потеря ориентации коллагеновых волокон и круглые формы клеток, что указывало на возможную хондрогенную дифференциацию. Плотность клеток в каждом классе также была рассчитана, и обнаружены значимые различия между классами 2 и 3.

Первоначально мы провели западный анализ, чтобы оценить специфичность нашего антитела к склераксии. Обнаружено, что наше антитело взаимодействует с клеточными лизатами, экспрессирующими склераксис, но не с негативными контрольными лизатами. Молекулярный размер реагирующей полосы совпал с размером, обнаруженным с помощью антитела против флага, используемого для экспрессии склераксиса. Иммунофлуоресцентный анализ сухожилий мышей подтвердил снижение экспрессии Scleraxis в образцах, обработанных Cre, а также интенсивную экспрессию склераксиса в теноцитах дикого типа.

Мы получили 20 образцов ACL и 30 образцов PCL. Макроскопический анализ показал, что среди ACL было 9 нормальных, 11 тонких и склеротических и 10 разорванных образцов, а среди PCL - 22 нормальных и 8 тонких и склеротических образцов. Ни одного случая разорванного PCL не было обнаружено во время интраоперационного осмотра. Гистологическая оценка показала значительную вариабельность расположения коллагеновых волокон и формы клеток в крестообразных связках пациентов с ОА. Было выявлено три класса в зависимости от расположения и формы клеток. Не было значимых различий в распределении классов между ACL и PCL. По мере увеличения степени повреждения наблюдалось потеря ориентации коллагеновых волокон и круглые формы клеток, что указывало на возможную хондрогенную дифференциацию. Плотность клеток в каждом классе также была рассчитана, и обнаружены значимые различия между классами 2 и 3.

Обсуждение

В данном исследовании было достигнуто две основные цели. Во-первых, мы изучили взаимосвязь между гистологической степенью дегенерации связок и хондрогенной дифференциацией с использованием маркера SOX9. Во-вторых, мы исследовали связь между гистологической степенью дегенерации связок и уровнями экспрессии склераксиса. Наши результаты показали снижение числа клеток, позитивных по отношению к склераксису, и увеличение числа клеток, позитивных по отношению к SOX9, с увеличением степени дегенерации связок. Мы предполагаем, что эти изменения связаны с хондрогенной дифференциацией клеток в дегенеративных связках.

Ранее проведенные исследования указывали на структурные изменения в дегенеративных связках человека, такие как дезорганизация волокон и наличие хондроцитоподобных клеток. Некоторые исследования также показывали наличие изменений в экспрессии маркеров связок и хондроцитов в этих клетках во время дегенерации связок. Однако ни одно исследование не демонстрировало связь между уровнем дегенерации связок и экспрессией маркеров связок и хондроцитов. В нашем исследовании мы обнаружили значительное увеличение числа хондроцитоподобных клеток, позитивных по отношению к SOX9, в дегенеративных связках человека с отложениями коллагена II типа и агрекана. Это свидетельствует о том, что хондрогенная дифференциация может играть важную роль в прогрессировании дегенерации связок, и количество клеток, позитивных по отношению к SOX9, может быть потенциальным индикатором степени дегенерации связок.

Мы также предполагаем возможные механизмы, объясняющие снижение числа клеток, позитивных по отношению к склераксису, в дегенеративных связках. Во-первых, есть доказательства того, что экспрессия склераксиса зависит от уровня физической нагрузки. В исследовании на мышцах с полным рассечением ахиллова сухожилия было показано, что потеря растягивающей нагрузки со стороны скелетных мышц сразу и значительно снижает экспрессию склераксиса в клетках сухожилий. Кроме того, наблюдается снижение биомеханических свойств дегенеративных связок с возрастом, что может быть связано с уменьшением экспрессии склераксиса. Хотя прямых доказательств снижения биомеханических свойств дегенеративных связок пока нет, эти результаты предполагают, что старение и изменение физической нагрузки могут способствовать снижению экспрессии склераксиса и прогрессированию дегенерации связок.

Второй возможный механизм связан с увеличенной клеточной плотностью и апоптозом в прогрессирующей дегенерации связок. Наблюдается снижение клеточной плотности в дегенеративных связках, и апоптоз играет важную роль в

этом процессе. Как и в случае повреждения сухожилий у мышей, снижение уровня экспрессии склераксиса вероятно может способствовать гибели клеток в дегенеративных связках.

В целом, наше исследование предоставляет доказательства связи между гистологической степенью дегенерации связок, хондрогенной дифференциацией и уровнями экспрессии маркеров, таких как SOX9 и склераксис. Эти результаты подтверждают важность хондрогенной дифференциации в прогрессировании дегенерации связок и предлагают возможные механизмы, объясняющие снижение экспрессии склераксиса в дегенеративных связках.

Выводы

Недавние исследования, проведенные на развивающихся эмбрионах, раскрывают взаимодействие между формированием связок/сухожилий, мышечной и хрящевой тканями. Роль хондрогенной дифференциации в этом процессе регулируется взаимодействием между молекулами склераксиса и SOX9. Однако некоторые исследования показывают функциональную связь между потерей склераксиса и усилением регуляции SOX9 при трансдифференцировке клеток связок/сухожилий в клетки, напоминающие хондроциты. Важно отметить, что в исследовании было обнаружено наличие клеток, экспрессирующих как склераксис, так и SOX9, в дегенеративных связках человека, что указывает на хондрогенный потенциал зрелых клеток связок в процессе дегенерации.

Ограничениями данного исследования является отсутствие нормальных образцов без дегенеративных изменений, а также возрастной фактор участников исследования, поскольку дегенерация связок увеличивается с возрастом. Тем не менее, полученные результаты достаточно обосновывают выводы исследования.

Это исследование дает представление о том, как модуляция экспрессии склераксиса и SOX9 связана с дегенерацией связок. Хондрогенная дифференциация играет важную роль в прогрессировании дегенерации связок, и экспрессия SOX9 может служить показателем степени дегенерации. Повышенная экспрессия склераксиса и сохранение склераксисопозитивных клеток могут быть перспективными факторами для улучшения прогноза и заживления поврежденных связок при дегенерации связок. Остается выяснить, может ли подавление хондрогенной дифференциации предотвратить прогрессирование дегенерации связок у пациентов с остеоартритом.

Использованная литература

1. Akbarovich, Y. G., & Vaxobovich, A. O. (2022). IMPROVEMENT OF THE METHOD OF RADIATION DIAGNOSTICS OF DEGENERATIVE CENTRAL

STENOSIS OF THE CERVICAL SPINAL CANAL. American Journal of Interdisciplinary Research and Development, 6, 48-51.

2. Azizovich, H. T. (2021). A Modern Approach to the Care of Victims with Combined Pelvic and Femoral Bone Injuries Based on the Severity of the Injury and the Severity of the Condition. Central Asian Journal of Medical and Natural Science, 2(4), 156-159.

3. Burievich, T. A., Norkulovich, P. S., & Azizovich, T. H. (2022). OPTIMAL CHOICE OF SURGICAL TREATMENT FOR LUMBAR SPONDYLOLISTHESI. The American Journal of Medical Sciences and Pharmaceutical Research, 4(02), 12-16.

4. Burievich, T. A., Tilakovich, T. B., & Azizovich, T. K. (2021). OUR EXPERIENCE OF SURGICAL TREATMENT OF UNKNOWN FRACTURES AND FALSE JOINTS OF THE SHIN BONES. European Journal of Molecular & Clinical Medicine, 7(09), 2020.

5. Furkatovich, S. B., Anvarovich, T. J., Akbarovich, Y. G., & Berdimurodovich, K. Z. (2021). Ultrasound diagnosis of hip dysplasia in infants. World Bulletin of Public Health, 5, 108-110.

6. Manapovich, M. S., Yuldashevich, V. E., Pulatovich, X. B., Lvovich, K. D., Jamalovich, A. J., Erkinovich, V. O., ... & Djamshidovich, I. A. (2021). EXPERIENCE OF APPLICATION OF SIMULTANE SURGERY IN PATIENTS WITH SKELETAL INJURY COMPLICATED WITH DEEP VENOUS THROMBOSIS OF THE LOWER LIMBS AND PELVIS. European Journal of Molecular & Clinical Medicine, 7(09), 2020.

7. Pereira, R. R. (2021). Metamorphopsia or Alice in Wonderland Syndrome. Uzbek journal of case reports, 1(1), 7-8.

8. Shamsiddinovich, M. J., Berdimuradovich, K. Z., & Berdialievich, U. S. (2022). Improvement of mri diagnostics in hoff's disease. Yosh Tadqiqotchi Jurnal, 1(4), 358-370.

9. Shirov, B. F. (2022). Early Diagnosis of DDH in Young Children in the Endemic Zone. INTERNATIONAL JOURNAL OF HEALTH SYSTEMS AND MEDICAL SCIENCES, 1(4), 413-415.

10. Shirov, B. F., & Yanova, E. U. (2021). Turdumatov ZhA. Ultrasound evaluation of various degrees of hip dysplasia in newborns. Journal of Hepato-Gastroenterological Research, 3(2), 146-149.

11. Tilyakov, H. A., Valiyev, E. Y., Tilyakov, A. B., & Tilyakov, A. B. (2021). A new approach to surgical treatment of victims with pelvic and femoral fracture injuries, taking into account the severity of the condition and the severity of the injury. International Journal of Health and Medical Sciences, 4(3), 338-346.

12. Turdumatov, J., & Mardieva, G. (2020). Clinical and X-ray peculiarities of the course of chronic obstructive pulmonary disease in combination with diabetes mellitus. *European Journal of Molecular & Clinical Medicine*, 7(02), 2020.

13. Umarjonovna, Y. E., & Mamatmuradovna, M. G. (2020). Arcuate foramen of atlas: Do I need to diagnose?. *European Journal of Molecular & Clinical Medicine*, 7(02), 2020.

14. Айнакулов, А. Д., Мавлянов, Ф. Ш., & Мавлянов, Ш. Х. (2022). Современное лечение врожденной обструкции верхнего мочевыводящего тракта (обзор литературы). *Uzbek journal of case reports*, 2(2), 24-28.

15. Алиев, М. А., Раджабов, Х. Х., Холмуродова, Х. Х., & Холмуродов, О. Х. (2022). Результат хирургического лечения длинной интрамедуллярной опухоли спинного мозга со сирингомиелией. *Uzbek journal of case reports*, 2(3), 7-17.

16. Ахтамов, А., Ахтамов, А. А., Тошбеков, А. Р., & Мелибаев, С. М. (2021). Результаты хирургического лечения идиопатических сколиозов грудно-поясничной локализации у детей и подростков. *Uzbek journal of case reports*, 1(1), 34-36.

17. Балглей, А. Г., Ткаченко, А. Н., Хайдаров, В. М., Мансуров, Д. Ш., & Уразовская, И. Л. (2022). Частота и структура осложнений при артроскопическом лечении остеоартрита коленного сустава. *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. ИИ Мечникова*, 14(2), 35-47.

18. Барановский, А. А., Уразовская, И. Л., Мансуров, Д. Ш., Сайганов, С. А., Мазуров, В. И., Ткаченко, А. Н., & Мамасолиев, Б. М. (2022). Организация лечения остеоартрита коленного сустава. *Uzbek journal of case reports*, 2(3), 37-45.

19. Бекмурадова, М. С., Шарипова, З. Ш., & Шодиева, Г. Р. (2021). Клинический случай: лечение больного Covid-19 с поражением желудочно-кишечного тракта. *Uzbek journal of case reports*, 1(1), 12-14.

20. Валиев, Э. Ю., Тиляков, Х. А., Каримов, Б. Р., & Исмоилов, А. Д. (2021). СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ВЫБОР ТАКТИКИ ЛЕЧЕНИЯ ПОСТРАДАВШИХ С СОЧЕТАННЫМИ ПОВРЕЖДЕНИЯМИ ТАЗА И БЕДРА. In МЕДИЦИНСКАЯ ПОМОЩЬ ПРИ ТРАВМАХ. НОВОЕ В ОРГАНИЗАЦИИ И ТЕХНОЛОГИЯХ. РОЛЬ НАЦИОНАЛЬНОЙ ОБЩЕСТВЕННОЙ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ ОРГАНИЗАЦИИ ТРАВМАТОЛОГОВ В СИСТЕМЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РФ (pp. 23-24).

21. Вансович, Д. Ю., Сердобинцев, М. С., Усиков, В. В., Цололо, Я. Б., Мансуров, Д. Ш., Спичко, А. А., ... & Вороков, А. А. (2021). Применение

электростатического поля электрета при хирургическом лечении больных гонартрозом. Медико-фармацевтический журнал «Пульс», 23(3), 24-30.

22. Вафоева, Н. А. (2021). Случай коморбидного течения сахарного диабета. *Uzbek journal of case reports*, 1(1), 15-17.

23. Воронов, А. А., Фадеев, Е. М., Спичко, А. А., Алиев, Б. Г., Мурзин, Е. А., Хайдаров, В. М., ... & Ткаченко, А. Н. (2020). Возможности прогноза местных инфекционных осложнений при артропластике тазобедренного и коленного суставов. Медико-фармацевтический журнал «Пульс», 22(12), 106-111.

24. Гиясова, Н. К., & Шукурова, Л. Б. (2022). Оценка результатов перфузионной компьютерной томографии печени как неинвазивного метода изучения гемодинамики печеночной паренхимы у пациентов с фиброзом и циррозом. *Central Asian Journal of Medical and Natural Science*, 3(3), 646-653.

25. Гиясова, Н., Жалилов, Х., Садуллаев, О., Назарова, М., & Шавкатова, Ш. (2022). Визуализация травматических повреждений плечевого пояса (часть 2). *Involta Scientific Journal*, 1(11), 59-75.

26. Жалилов, Х. М., Каххаров, А. С., Негматов, И. С., Бобохолова, С. Ш., & Шавкатова, Ш. Ш. (2022). Краткая История Искусственного Интеллекта И Роботизированной Хирургии В Ортопедии И Травматологии И Ожидания На Будущее. *Central Asian Journal of Medical and Natural Science*, 3(6), 223-232.

27. Каримов, З. Б., & Мавлянов, Ф. Ш. (2019). Значение качественной и количественной оценки рентгенологического обследования детей с обструктивными урпатиями. *Вопросы науки и образования*, (32 (82)), 123-129.

28. Каримов, З. Б., Мавлянов, Ш. Х., & Мавлянов, Ф. Ш. (2021). Динамическая рентгенпланиметрия в оценке результатов лечения гидронефроза у детей. *Проблемы медицины и биологии*, 5, 131.

29. Каримов, З., Мухсинов, К., Назарова, М., & Шавкатова, Ш. (2022). Визуализация травматических повреждений плечевого пояса (часть 1). *Involta Scientific Journal*, 1(11), 43-58.

30. Каххаров, А. С., Гиясова, Н. К., Шукурова, Л. Б., & Шавкатова, Ш. Ш. (2022). Профилактика Асептического Некроза Головки Бедренной Кости Вызванного Стероидами При Лечении COVID-19. *Central Asian Journal of Medical and Natural Science*, 3(6), 63-78.

31. Каххаров, А. С., Гиясова, Н. К., Шукурова, Л. Б., & Шавкатова, Ш. Ш. (2022). Факторы риска развития асептического остеонекроза (новейший обзор литературы). *Science and Education*, 3(11), 305-313.

32. Каххаров, А. С., Ибрагимов, С. Ю., Напасов, И. З., Муродов, С. С., Пак, В. В., & Рахмонов, У. Т. (2022). Отдаленные результаты оперативного лечения врожденного вывиха бедра. *Uzbek journal of case reports*, 2(1), 46-50.

33. Мавлянов, С., Каримов, З., Мавлянов, Ш., Янова, Э., Мардиева, Г., & Широ́в, Б. (2022). возможности рентгенпЛаниметрии в диАгностике и прогнозе исхода обструктивных уропАтий у детей. FORCIPE, 5(S1), 109-109.

34. Мавлянов, Ф. Ш., & Мавлянов, Ш. Х. (2021). Клинический случай хорошего результата хирургического лечения врожденного двухстороннего гидронефроза III степени. Uzbek journal of case reports, 1(1), 22-25.

35. МАВЛЯНОВ, Ф. Ш., МАВЛЯНОВ, Ш. Х., ШИРОВ, Т. Ф., КАРИМОВ, З. Б., & ШИРОВ, Б. Ф. (2022). СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ВОЗМОЖНОСТЕЙ МЕТОДОВ ВИЗУАЛИЗАЦИИ ПОЧЕК И МОЧЕВЫДЕЛИТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ У ДЕТЕЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ). Журнал биомедицины и практики, 7(3).

36. Мамадалиев, А. М., Алиев, М. А., Абдувойитов, Б. Б. У., Хайритдинов, Б. Б., Фарухова, М. Ф., Гаппарова, О. И., ... & Бурхонов, А. Ш. (2022). Клинический случай риносинусогенного абсцесса головного мозга и обзор литературы. Uzbek journal of case reports, 2(2), 7-11.

37. Маматкулов, К. М., & Мардонкулов, У. О. У. (2022). Способ аутопластической операции при вывихах надколенника. Uzbek journal of case reports, 2(1), 51-54.

38. МАМУРОВА, М. М., Умаржоноввна, Я. Э., БАХРИТДИНОВ, Б. Р., ГИЯСОВА, Н. К., & МАРДИЕВА, Г. М. (2022). On the assessment of anomalies in the development of the vertebrobasilar zone in dyscirculatory encephalopathy by MRI. Журнал биомедицины и практики, 7(1).

39. Мансуров, Д. Ш., Жураев, И. Г., & Мухсинов, К. М. (2022). Перелом Тилло у взрослых: клинический случай и обзор литературы. Uzbek journal of case reports, 2(1), 7-12.

40. Мансуров, Д. Ш., Лучкевич, В. С., Тарасов, А. В., Корнеенков, А. А., & Ткаченко, А. Н. (2019). Обоснование медико-организационных мероприятий по улучшению профилактики и оценка вероятности развития инфекции в области хирургического вмешательства у пострадавших с переломами костей. Профилактическая и клиническая медицина, (1), 39-45.

41. Мансуров, Д. Ш., Тарасов, А. А., Дорофеев, Ю. Л., Федуличев, П. Н., Корнеенков, А. А., & Ткаченко, А. Н. (2018). Организация профилактики местных гнойных осложнений при травматологических операциях в Республике Крым. In Профилактическая медицина-2018 (pp. 85-90).

42. Мардиева, Г. М., & Ашуров, Ж. Н. У. (2022). Possibilities of radiography in the diagnosis of pneumonia in newborns. Uzbek journal of case reports, 2(3), 31-36.

43. Мардиева, Г. М., Облобердиева, П. О. К., & Казаков, С. Ю. У. (2020). Лучевые методы исследования в диагностике портальной гипертензии (обзор литературы). Вопросы науки и образования, (41 (125)), 61-76.

44. Мардиева, Г. М., Уринбоева, Д. С., Шукурова, Л. Б., & Гиясова, Н. К. (2021). Аспекты ультразвуковой диагностики хронического тиреоидита. *Re-health journal*, (1 (9)), 47-50.

45. Мухсинов, К. М., Шавкатова, Ш. Ш., & Орипова, Д. А. (2022). Ротационная Оценка Переломов Диафиза Плечевой Кости С Фиксированным Проксимальным Разгибанием По Методике Miro. *Central Asian Journal of Medical and Natural Science*, 3(5), 279-285.

46. Норматова, З. И., & Янова, Э. У. (2017). Эпидемиология опухолей печени. In *Молодежь и медицинская наука в XXI веке* (pp. 222-224).

47. Ризаев, Ж. А., Хакимова, С. З., & Заболотских, Н. В. (2022). Результаты лечения больных с хроническим болевым синдромом при дорсопатии бруцеллезного генеза. *Uzbek journal of case reports*, 2(3), 18-25.

48. Слабоспицкий, М. А., Мохов, Д. Е., Лимарев, В. В., Ткаченко, П. В., Ткаченко, А. Н., Мансуров, Д. Ш., & Хайдаров, В. М. (2022). Обоснование экономической эффективности авторской мануальной методики вправления вывиха плеча. *Российский остеопатический журнал*, (3), 103-113.

49. Ташинова, Л. Х. (2021). Случай течения беременности у пациентки с системной красной волчанкой. *Uzbek journal of case reports*, 1(1), 26-29.

50. Ташинова, Л. Х., & Зиядуллаев, Ш. Х. (2021). Клинический случай из ревматологической практики: осложнение системной склеродермии. *Uzbek journal of case reports*, 30.

51. Ткаченко, А. Н., Гайковая, Л. Б., Корнеенков, А. А., Кушничук, И. И., Мансуров, Д. Ш., & Ермаков, А. И. (2018). Возможности прогноза местных инфекционных осложнений при металлоостеосинтезе длинных костей конечностей. *Новости хирургии*, 26(6), 697-706.

52. Ткаченко, А. Н., Корнеенков, А. А., Дорофеев, Ю. Л., Мансуров, Д. Ш., Хромов, А. А., Хайдаров, В. М., ... & Алиев, Б. Г. (2021). Оценка динамики качества жизни методами анализа выживаемости у пациентов, перенесших артропластику тазобедренного сустава. *Гений ортопедии*, 27(5), 527-531.

53. Ткаченко, А. Н., Уль, Х. Э., Алказ, А. В., Ранков, М. М., Хромов, А. А., ФАДЕЕВ, Е., & МАНСУРОВ, Д. (2017). Частота и структура осложнений при лечении переломов длинных костей конечностей (обзор литературы). *Кафедра травматологии и ортопедии*, (3), 87-94.

54. Фадеев, Е. М., Хайдаров, В. М., Виссарионов, С. В., Линник, С. А., Ткаченко, А. Н., Усиков, В. В., ... & Фаруг, Н. О. (2017). Частота и структура осложнений при операциях на позвоночнике. *Ортопедия, травматология и восстановительная хирургия детского возраста*, 5(2), 75-83.

55. Хайдаров, В. М., Ткаченко, А. Н., Кирилова, И. А., & Мансуров, Д. Ш. (2018). Прогноз инфекции в области хирургического вмешательства при операциях на позвоночнике. *Хирургия позвоночника*, 15(2), 84-90.
56. Хакимова, С. З., & Ахмадеева, Л. Р. (2022). Маркеры дисфункции эндотелия в дистальных сосудах больных с хроническим болевым синдромом при дорсопатиях различного генеза. *Uzbek journal of case reports*, 2(3), 26-30.
57. Ходжанов, И. Ю., Тилияков, Х. А., & Гафуров, Ф. А. (2023). Тўпиқлар синиши ва болдирлараро синдесмоз бойлами жарохатларида суякичи остеосинтез усули.
58. Шаматов, И., Каримов, З., Шопулотова, З., & Махмудова, С. (2021). ВОЗМОЖНОСТИ КОМПЬЮТЕРНОЙ И МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ В ВИЗУАЛИЗАЦИИ ПОЛОСТИ НОСА И ВЕРХНЕЧЕЛЮСТНОЙ ПАЗУХИ. *Журнал вестник врача*, 1(2 (99)), 113-115.
59. Широ́в, Б. Ф. (2021). УЗИ ТАЗОБЕДРЕННОГО СУСТАВА ПО ГРАФУ: СТАНДАРТИЗОВАННОЕ РАННЕЕ ВЫЯВЛЕНИЕ ВРОЖДЕННОЙ ДИСПЛАЗИИ ТАЗОБЕДРЕННОГО СУСТАВА. *Scientific progress*, 2(2), 917-922.
60. Юсупов, Ш. А., Мардыева, Г. М., & Бахритдинов, Б. Р. (2017). Особенности рентгенологической семиотики при пневмонии у детей раннего возраста. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*, (2), 21-24.
61. ЯНОВА, Э. У., & МАРДИЕВА, Г. М. (2020). Что такое аномалия Киммерле и как она влияет на кровообращение в вертебробазиллярной зоне (обзор литературы). *Журнал неврологии и нейрохирургических исследований*, 1(2).
62. Янова, Э. У. (2019). Влияние аномалии Киммерле на кровообращение в вертебробазиллярной зоне. *ТОМ-I*, 465.
63. Янова, Э. У., Мардиева, Г. М., & Юлдашев, Р. А. (2021). Evaluation of blood circulation in Kimmerle's anomaly. *Re-health journal*, (1), 30-33.
64. Янова, Э. У., Облобердиева, П. О., & Салохий, И. О. (2022). Сравнительный Анализ Рентгенологических Методов Исследования В Выявлении Аномалии Киммерле. *Central Asian Journal of Medical and Natural Science*, 3(5), 429-439.
65. Янова, Э. У., Юлдашев, Р. А., & Гиясова, Н. К. (2021). Аномалия Киммерле при визуализации краниовертебральной области. *вестник КГМА имени ИК Ахунбаева*, 4(4), 130-134.
66. Янова, Э. У., Юлдашев, Р. А., & Мардиева, Г. М. (2019). Лучевая диагностика краниовертебрального кровообращения при аномалии Киммерле. *Вопросы науки и образования*, (27 (76)), 94-99.

67. Яцык, С. П., Мавлянов, Ф. Ш., & Мавлянов, Ш. Х. (2022). Диагностика обструктивных уropатий на современном этапе (обзор литературы). *Uzbek journal of case reports*, 2(2), 19-23.

68. Яцык, С. П., Мавлянов, Ф. Ш., & Мавлянов, Ш. Х. (2022). Иммуногистопатологическая характеристика обструктивных уropатий у детей (обзор литературы). *Uzbek journal of case reports*, 2(2), 29-32.

69. ЯНОВА, Э. У., МАРДИЕВА, Г. М., УРОКОВ, Ф. И., & ДАВРАНОВ, Э. А. (2023). К Диагностике Дегенеративно-Дистрофических Изменений Шейного Отдела Позвоночника. *Central Asian Journal of Medical and Natural Science*, 4(3), 65-77.

70. Шукурова, Л. Б., & Шодикулова, П. Ш. (2023). Основы Ультразвуковой Эластографии Для Диагностики, Оценки И Стадирования Лимфедемы, Связанной С Раком Молочной Железы: Систематический Обзор Литературы. *Central Asian Journal of Medical and Natural Science*, 4(3), 39-50.

71. Шукурова, Л. Б., & Шавкатова, Ш. Ш. (2023). Дифференциальная Диагностика И Стратификация Мутаций Фиброматоза Десмоидного Типа При МРТ С Использованием Радиомики. *Central Asian Journal of Medical and Natural Science*, 4(3), 21-38.

72. Шукурова, Л. Б. (2023). Синтезированная Цифровая Маммографическая Визуализация. *Central Asian Journal of Medical and Natural Science*, 4(3), 78-92.