

Молекулярный состав хряща при остеоартрите коленного сустава

Нигора Кобиловна Гиясова
Исматилло Савридинович Негматов
Самаркандский государственный медицинский университет

Аннотация: Введение: Остеоартрит (ОА) является прогрессирующим заболеванием, в котором происходят деградиционные и регенеративные процессы на молекулярном уровне в тканях сустава. Для лучшего понимания этих процессов и их влияния на структурные аспекты сустава требуются метрики для визуализации молекулярных аспектов тканей *in vivo*. В данной статье мы рассмотрим применяемые методы магнитно-резонансной томографии (МР) для исследования молекулярных особенностей хряща и представим примеры полученных результатов. Методы: Хрящ представляет собой макромолекулярную сеть, заполненную жидкостью, которая поддерживает механическую нагрузку. Хондроциты, редкие клетки в сети, предполагается, играют роль в гомеостазе и регенерации, регулируя состав сети. Под нормальной нагрузкой сустава интерстициальная жидкость под давлением движется внутри макромолекулярной сети, распределяя и поддерживая нагрузку. Результаты: Макромолекулярная сеть хряща состоит в основном из коллагена и протеогликанов. Коллаген представляет собой фибриллярную макромолекулу, которая составляет примерно 20% объема хряща (70-80% от сухого веса). Он служит структурным каркасом ткани и обеспечивает ее прочность на растяжение и сдвиг. В ОА происходит разрушение коллагеновой сети, но концентрация коллагена практически не изменяется. Агрекан является второй по распространенности макромолекулой сети внеклеточного матрикса хряща. Его структура напоминает бутылочную щетку, где белковое ядро представляет собой “провода”, к которой присоединены “щетинки” - молекулы гликозаминогликанов (ГЭГИ). ГЭГИ состоят из повторяющихся дисахаридных единиц с карбоксильными и сульфатными группами, которые обладают зарядом в физиологических условиях. Заключение: Изучение молекулярного состава и структуры хрящевой ткани при остеоартрите является важным для понимания деградиционных процессов и разработки новых подходов к лечению. Методы магнитно-резонансной томографии позволяют визуализировать и изучать молекулярные аспекты хряща, такие как коллаген и агрекан, и получать ценные данные о их изменениях при патологии. Эти исследования способствуют развитию новых

метрик и методик для ранней диагностики и мониторинга остеоартрита, а также для оценки эффективности лечения и разработки новых препаратов.

Ключевые слова: остеоартрит, молекулярный состав, структура хряща, магнитно-резонансная томография, коллаген и агрекан

Molecular composition of cartilage in osteoarthritis of the knee

Nigora Kobilovna Giyasova
Ismatillo Savridinovich Negmatov
Samarkand State Medical University

Abstract: Introduction: Osteoarthritis (OA) is a progressive disease in which degradation and regenerative processes occur at the molecular level in the tissues of the joint. To better understand these processes and their impact on the structural aspects of the joint, metrics are required to visualize the molecular aspects of tissues in vivo. In this article, we will consider the methods of magnetic resonance imaging (MR) used to study the molecular features of cartilage and present examples of the results obtained. Methods: Cartilage is a fluid-filled macromolecular network that supports mechanical loading. Chondrocytes, the rare cells in the network, are thought to play a role in homeostasis and regeneration by regulating the composition of the network. Under normal joint loading, pressurized interstitial fluid moves within the macromolecular network, distributing and supporting the load. Results: The macromolecular network of cartilage consists mainly of collagen and proteoglycans. Collagen is a fibrillar macromolecule that makes up approximately 20% of cartilage volume (70-80% of dry weight). It serves as the structural framework of the fabric and provides its tensile and shear strength. In OA, the destruction of the collagen network occurs, but the concentration of collagen remains practically unchanged. Aggrecan is the second most abundant macromolecule in the cartilage extracellular matrix network. Its structure resembles a bottle brush, where the protein core is a "wire" to which "bristles" are attached - glycosaminoglycan molecules (GEGI). GEGIs are composed of repeating disaccharide units with carboxyl and sulfate groups that are charged under physiological conditions. Conclusion: The study of the molecular composition and structure of cartilage tissue in osteoarthritis is important for understanding the degradation processes and developing new approaches to treatment. Magnetic resonance imaging techniques allow visualization and study of the molecular aspects of cartilage, such as collagen and aggrecan, and provide valuable data on their changes in pathology. These studies contribute to the

development of new metrics and methods for the early diagnosis and monitoring of osteoarthritis, as well as for evaluating the effectiveness of treatment and developing new drugs.

Keywords: osteoarthritis, molecular composition, cartilage structure, magnetic resonance imaging, collagen and aggrecan

Молекулы гликозаминогликанов (GAG) в хряще обладают значительным отрицательным зарядом и придают ему высокую прочность при сжатии. Важность коллагена и связанных с ним GAG для функциональной и структурной целостности хряща привела к разработке методов магнитно-резонансной визуализации (МР) для изучения этих макромолекул. Основное внимание было уделено коллагену и GAG.

Исследования с 1989 года посвящены изучению уровня T2 в хряще с использованием МР-томографии. T2 - это время релаксации МР, которое отражает взаимодействие между водой и окружающими макромолекулами; увеличение взаимодействия приводит к снижению T2. Изменения в гидратации (или концентрации коллагена) и ориентации коллагеновых фибрилл в матриксе хряща существенно влияют на T2.

Региональные и зональные различия в структуре и организации коллагенового матрикса II типа в хряще вызывают изменение интенсивности сигнала в хрящевой ткани. Вблизи границы раздела кость-хрящ, плотно упакованные коллагеновые фибриллы ориентированы перпендикулярно субхондральной коре, что приводит к низкой интенсивности сигнала на изображениях, взвешенных по T2. Ближе к поверхности сустава, уменьшение анизотропии фибрилл и косая ориентация коллагенового матрикса приводят к увеличению времени релаксации T2 и, соответственно, к повышению интенсивности сигнала на изображениях, взвешенных по T2. На поверхности сустава коллагеновые волокна ориентированы параллельно.

Количественные карты T2 хряща предоставляют объективные данные о изменениях T2 и могут быть полезны для сравнительных исследований и продольных испытаний. Такие карты были получены для различных суставов человека, включая бедренно-нижнечелюстной сустав, пателло-бедренный сустав, голеностопный сустав, тазобедренный сустав и проксимальный межпозвоночный-язычковый сустав кисти.

Картирование T2 в хряще предоставляет информацию о его состоянии и структурных изменениях. Оно особенно полезно для изучения региональных различий и влияния архитектуры хрящевой ткани на его свойства. Методы количественного картирования T2 позволяют получить объективные данные, которые могут быть использованы в научных исследованиях и клинических

испытаниях для сравнения различий между популяциями и оценки динамики изменений со временем.

Исследование T2 в хряще имеет большое значение для понимания его физиологии и патофизиологии. Оно позволяет выявить изменения в гидратации, концентрации коллагена и ориентации коллагеновых фибрилл, которые являются важными факторами для функциональной и структурной целостности хряща. Картирование T2 также может быть использовано для исследования эффективности лечения и оценки эффектов различных интервенций на состояние хрящевой ткани.

Таким образом, количественное картирование T2 является важным инструментом для изучения хрящевой ткани и может быть применено для исследования различных аспектов ее структуры, функции и патологии.

T1rho (T1r) является методом релаксации, аналогичным методу T2, но с использованием дополнительного радиочастотного импульса во вращающейся рамке. Этот метод позволяет получать карты T2, которые отражают изменения интенсивности сигнала в нормальном хряще в зависимости от его местоположения в суставе и глубины от поверхности. Эти изменения связаны со структурой и составом хрящевой ткани и должны быть учтены при исследовании остеоартрита.

T1rho измеряет спин-решеточную релаксацию, при которой намагниченность становится выровненной под воздействием радиочастотного поля. Затухание сигнала происходит с постоянной времени, T1r, которая вычисляется на основе нескольких изображений с изменением длительности радиочастотного импульса. В отличие от времени релаксации T2, которое зависит от статического магнитного поля (B0), T1rho измеряет колебания в диапазоне кГц из-за зависимости от генерируемого РЧ магнитного поля (B1). Время релаксации T1r обычно отличается от времен релаксации T1 и T2 в тканях, и оно может быть полезным для оценки изменений в протеогликанах, связанных с остеоартритом.

Исследования T1rho в человеческой ткани показали, что время релаксации T1r увеличивается с дегенерацией хряща. Карты T1rho и T2 характеризуются сходными изменениями в хряще, но T1rho не соответствует распределению протеогликанов, наблюдаемому гистологически. Это указывает на то, что изменения в T1rho могут быть обусловлены несколькими факторами, такими как ориентация коллагеновых волокон и концентрация коллагена и протеогликанов. T1rho может быть более чувствительным показателем при оценке остеоартрита и может обеспечить дополнительную информацию о состоянии хрящевой ткани.

Измерение $T1\rho$ с использованием МРТ-томографии было проведено в различных суставах, таких как бедренно-надколенный сустав, запястье и мениск. Эти исследования показали, что $T1\rho$ может быть более чувствительным методом, чем $T2$, для обнаружения дефектов хряща. Он обладает лучшим отношением сигнал/шум, подавляет сигналы от жидкости и жира, и может предоставить более детальное представление состояния хрящевой ткани.

Таким образом, $T1\rho$ является перспективным инструментом для оценки остеоартрита и может быть использован для получения информации о структуре и состоянии хрящевой ткани. Дальнейшие исследования и разработки в этой области помогут улучшить понимание остеоартрита и разработать более эффективные методы его диагностики и мониторинга.

Метод визуализации хрящевой ткани с использованием натрия в МРТ был впервые показан как способ визуализации содержимого гликозаминогликанов (GAG). Основная идея этого метода основана на том, что концентрация подвижных ионов натрия в межклеточной жидкости зависит от концентрации макромолекулярного заряда, который связан с макромолекулами GAG в хрящевой матрице. Исследования показали, что заряд, находящийся на макромолекулах GAG, составляет основную часть общего заряда в хряще.

Метод натриевой МРТ позволяет получать изображения, где интенсивность сигнала натрия соответствует концентрации GAG в хрящевой ткани. Поскольку GAG имеет отрицательный заряд, концентрация натрия в межклеточной жидкости выше, чем в окружающей синовиальной жидкости или кости. Натриевая МРТ может выявить изменения концентрации натрия в хрящевой ткани, что связано с изменениями содержания GAG. Области с высокой интенсивностью сигнала на натриевых изображениях соответствуют областям с высоким содержанием GAG, например, здоровому хрящу.

Однако натриевая МРТ требует специализированного оборудования и имеет более низкое отношение сигнал/шум, что влияет на разрешение изображений по сравнению с протонной МРТ. Тем не менее, натриевая МРТ представляет преимущество в том, что натрий естественным образом присутствует в хряще и обладает высокой интенсивностью сигнала в хрящевой ткани, что облегчает его визуализацию.

Отложенная магнитно-резонансная томография хряща с введением гадолиния (dGEMRIC) является методом, основанным на принципе распределения заряженных молекул гликозаминогликанов (GAG) в хряще. Для этого используется анионное контрастное вещество $Gd-DTPA2-$, которое распределяется в хряще пропорционально концентрации GAG. Метод основан на измерении времени релаксации $T1$, которое позволяет аппроксимировать

концентрацию Gd-DTPA2- и соответствующее распределение GAG. Этот метод называется dGEMRIC.

Практическая реализация dGEMRIC включает введение Gd-DTPA2- внутривенно, после чего сустав перемещается в течение некоторого времени. Затем выполняется МР-томография с получением карт T1 на определенном временном интервале после инъекции Gd-DTPA2-. Полученные карты T1 предоставляют информацию о "индексе dGEMRIC", который может быть использован для оценки распределения Gd-DTPA2- и, предположительно, GAG в хряще. Однако, учитывая изменение концентрации контрастного вещества в крови со временем, измерение T1 после введения Gd-DTPA2- может быть также подвержено влиянию других факторов, отличных от концентрации GAG.

Данный метод позволяет выявить изменения в "индексе dGEMRIC" при различных патологических состояниях и физиологических изменениях в хряще. Он может служить чувствительным показателем физиологического состояния хрящевой ткани.

Соединительные суставы выполняют функцию амортизации нагрузок и обеспечения низкого трения при движении. Функциональная целостность ткани обеспечивается внеклеточной матрицей, которая содержит жидкость. Повышенная нагрузка на суставы может влиять на состояние матрицы. Это воздействие может быть краткосрочным и приводить к деформационным изменениям в ткани, или долгосрочным, приводящим к изменениям в составе и структуре матрицы.

Несколько исследований исследовали возможность использования методов МР-томографии для изучения деформационных изменений в ткани живого организма. Некоторые из них показали снижение уровня T2 в хряще суставов при нагрузке, например, при сжатии ноги или глубоких сгибаниях колена. Также было обнаружено снижение уровня T2 в хряще бедра после физических упражнений. Эти изменения в T2 могут предоставить информацию о деформации хряща. Исследования также показали, что длительное сжатие хряща приводит к увеличению концентрации гликозаминогликанов (GAG), измеряемых с помощью МР-томографии натрия.

Однако нам неизвестно о каких-либо исследованиях, изучающих краткосрочные изменения в натриевой визуализации или в распределении GAG в ответ на нагрузку в живых организмах. Это связано с трудностями в предоставлении достаточного времени для перераспределения ионов в ответ на деформационные изменения. Исследования также показали, что физическая нагрузка может влиять на состав и структуру хряща, что подтверждается сравнением элитных бегунов с людьми, ведущими сидячий образ жизни. Кроме того, вмешательства, связанные с физической нагрузкой, приводят к изменению

индекса dGEMRIC, который отражает концентрацию GAG в хряще. Такие исследования предоставляют возможность изучить влияние физической нагрузки на состояние хряща и клинические результаты. Однако пока неизвестно, в какой степени физические упражнения могут влиять на состав хряща и приводить к клиническим последствиям. Тем не менее, такие исследования предоставляют уникальную возможность изучить условия физической нагрузки, которые могут быть полезными или представлять риск для здоровья суставов.

Выводы.

Применение методов МР-визуализации для получения карт параметров T1 в хряще представляет существенные трудности, такие как необходимость использования разных наборов данных с различными временами спин-блокировки или радиочастотными импульсами. Для сокращения времени получения изображений T1 были предложены методы, включающие частичное использование пространства (как, например, метод замочной скважины), а также параллельную визуализацию, которая также позволяет снизить уровень поглощенной энергии (SAR). Использование трехмерной визуализации в сочетании с параллельной визуализацией при магнитном поле силой 3,0 Т показывает способность не только сокращать время получения изображений, но и снижать SAR. Влияние параллельной визуализации на морфологические (такие как объем и толщина хряща) и количественные показатели (например, карты параметров T1 ρ и T2) также исследовалось. Разработка методов анализа хряща в двух или трех измерениях и возможность отслеживания одного и того же объекта в продольном направлении представляют значительный интерес. Оценка влияния различных факторов на карты параметров T1 ρ для нескольких индивидуумов также является важной задачей. Клиническая реализация метода dGEMRIC возможна с использованием стандартного оборудования для МР-томографии с магнитным полем 1,5 Т или 3,0 Т. Однако, несмотря на все продвижения в этой области, остаются вопросы относительно воспроизводимости молекулярных показателей и оптимального уровня воспроизводимости, особенно при применении методов в клинической практике. Наконец, важно отметить, что разработка программного обеспечения для обработки и анализа данных МР-визуализации продолжается, и для получения наиболее актуальных и эффективных протоколов рекомендуется обратиться к специалистам, активно работающим в этой области.

Использованная литература

1. 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.
2. Mamatmurodovna, M. G., Farhodovich, N. S., Saidkulovich, B. A., Umarjonovna, Y. E., & Amonillaevna, F. D. (2018). Peculiarities of x-ray semiotics in early age children with pneumonia. *European science review*, 2(11-12), 103-105.
3. Shamsiddinovich, M. J., Berdimuradovich, K. Z., & Berdialievich, U. S. (2022). Improvement of mri diagnostics in hoff's disease. *Yosh Tadqiqotchi Jurnali*, 1(4), 358-370.
4. Tilyakov, K. A., Tilyakov, A. B., Shamsiev, J. Z., Rabimov, F. K., Rustamov, Z. A. U., & Sattarov, S. S. (2022). Our experience with the results of surgical treatment of victims with concomitant injuries of the pelvis and femur. *Cardiometry*, (24), 217-225.
5. Алиев, Б. Г., Исмаел, А., Уразовская, И. Л., Мансуров, Д. Ш., Ткаченко, А. Н., Хайдаров, В. М., & Спичко, А. А. (2022). Частота и структура негативных последствий эндопротезирования тазобедренного сустава в отдаленные сроки. *Новости хирургии*, 30(4), 392-400.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. Валиев, Э. Ю., Хасанов, З. Р., Яхёев, А. С., & Тиляков, Х. А. (2022). Совершенствование оказания хирургической помощи пострадавшим с повреждениями таза. In *Скорая медицинская помощь-2022* (pp. 36-38).
10. 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.

11. 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.

12. Гайковая, Л. Б., Ткаченко, А. Н., Ермаков, А. И., Фадеев, Е. М., Усиков, В. В., Хайдаров, В. М., & Мансуров, Д. Ш. (2018). Лабораторные маркеры прогноза инфекции области хирургического вмешательства при транспедикулярной фиксации позвоночника. *Профилактическая и клиническая медицина*, 1, 50-56.

13. 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.

14. 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.

15. Каххаров, А. С., Гиясова, Н. К., Шавкатова, Ш. Ш., & Рахмонов, У. Т. (2022). Асептический Некроз Головки Бедренной Кости, Рекомендации Для Врачей. *Central Asian Journal of Medical and Natural Science*, 3(4), 268-277.

16. 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.

17. 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.

18. Курбонов, Д. Д., Мавлянов, Ф. Ш., Азизов, М. К., Мавлянов, Ш. Х., & Курбонов, Ж. Д. (2022). Инородные тела подвздошной кишки—редкий случай из практики (клиническое наблюдение). *Uzbek journal of case reports*, 2(1), 23-26.

19. 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).

20. 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.

21. Мамурова, М. М., Янова, Э. У., Бахритдинов, Б. Р., Гиясова, Н. К., & Мардиева, Г. М. (2021). Магнитно-Резонансная Томография В Диагностике Дисциркуляторной Энцефалопатии На Фоне Аномалий Развития. *Central Asian Journal of Medical and Natural Science*, 2(6), 131-136.

22. 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).

23. Мансуров, Д. Ш., Уразовская, И. Л., Сайганов, С. А., Ткаченко, А. Н., Хайдаров, В. М., Балглей, А. Г., & Тотоев, З. А. (2022). Роль артропластики в комплексном лечении остеоартрита коленного сустава. *Политравма*, (3), 80-88.

24. 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.

25. 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.

26. Руссу, И. И., Линник, С. А., Синенченко, Г. И., Ткаченко, А. Н., Фадеев, Е. М., & Мансуров, Д. Ш. (2016). Возможности вакуумной терапии в лечении инфекционных осложнений у пациентов ортопедо-травматологического профиля (обзор литературы). *Кафедра травматологии и ортопедии*, (2), 49-54.

27. 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.

28. 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.

29. 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.

30. 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.

31. 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.

32. Янова, Э., Мардиева, Г., Гиясова, Н., Бахритдинов, Б., & Юлдашев, Р. (2021). Костная перемычка первого шейного позвонка. *Журнал вестник врача*, 1(4 (101)), 93-100.

33. 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.

34. Ходжанов, И. Ю., Тиялков, Х. А., & Гафуров, Ф. А. (2023). Тўпиклар синиши ва болдирлараро синдесмоз бойлами жарохатларида суякичи остеосинтез усули.

35. Шукурова, Л. Б., & Шодидулова, 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.

36. 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.

37. 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.

38. 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.

39. 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.

40. 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.

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

42. 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.

43. 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.

44. ТИЛЯКОВ, А. Б., & ТИЛЯКОВ, Х. А. (2022). ПРИМЕНЕНИЕ МАЛОИНВАЗИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ОПОРНО-ДВИГАТЕЛЬНОГО АППАРАТА У ПОСТРАДАВШИХ С ПОЛИТРАВМОЙ. *ЖУРНАЛ БИОМЕДИЦИНЫ И ПРАКТИКИ*, 7(2).

45. Хакимова, С. З., Хамдамова, Б. К., & Кодиров, У. О. (2022). Сравнительная корреляция маркеров воспалительного метаморфизма в периферической крови при дорсопатиях различного генеза. *Uzbek journal of case reports*, 2(2), 12-18.

46. 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.

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

48. Bekmuradova, M. S., & Yarmatov, S. T. (2021). Clinical case of liver Cirrhosis in a patient. *Uzbek journal of case reports*, 1(1), 9-11.

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

50. 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.

51. 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.

52. 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.

53. 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.

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

55. Широ́в, Б. Ф. (2021). УЗИ ТАЗОБЕДРЕННОГО СУСТАВА ПО ГРАФУ: СТАНДАРТИЗОВАННОЕ РАННЕЕ ВЫЯВЛЕНИЕ ВРОЖДЕННОЙ ДИСПЛАЗИИ ТАЗОБЕДРЕННОГО СУСТАВА. *Scientific progress*, 2(2), 917-922.

56. Широ́в, Б., Янова, Э., & Турдуматов, Ж. (2021). Ultrasound assessment of varying degrees of hip dysplasia in neonates. *Журнал гепатогастроэнтерологических исследований*, 2(3.2), 146-149.

57. Янова, Э. У., Мардиева, Г. М., & Юлдашев, Р. А. (2021). Evaluation of blood circulation in Kimmerle's anomaly. *Re-health journal*, (1), 30-33.

58. 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.

59. 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).

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

61. Янова, Э. У. (2019). Влияние аномалии Киммерле на кровообращение в вертебробазиллярной зоне. *ТОМ-I*, 465.

62. 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.

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