

## **ВРОЖДЕННЫЕ МИОПАТИИ. ОБЗОР КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧЕСКИХ И МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ ОТДЕЛЬНЫХ ФОРМ**

*Эшмуродов Шахзод Эргаш угли*

*Клиник ординатор СамМУ Самарканд Узбекистан*

*Врожденные миопатии – это клиническая, генетическая и патологическая группа болезней мышц, с характерными специфическими патоморфологическими изменениями в скелетных мышцах, которые часто используются для диагностики определенной формы миопатии. В большинстве случаев болезнь начинается в первые 2 года после рождения или в раннем детстве с выраженной гипотонией мышц («вялый ребенок») и проксимальной мышечной слабостью. В клинической картине часто преобладает врожденная гипоплазия отдельных мышц над атрофией мышц. Врожденные миопатии с возрастом часто не прогрессируют, и глубокие рефлексы часто снижены или отсутствуют. Редко наблюдается нарастание мышечной силы с возрастом за счет мышц-синергистов. У больных часто имеются дефекты скелета, такие как сколиоз, полая стопа и врожденная дислокация бедер. Может отмечаться слабость дыхательных мышц. Молекулярный анализ выявляет мутации разных генов с однотипной клинической и гистопатологической картиной. Отсутствует корреляция между генотипом и фенотипом. Мутация в одном и том же гене может вести к развитию различных клинических фенотипов. В статье представлены клинические и патологические признаки и различные диагнозы наиболее часто встречающихся врожденных миопатий, включая миопатию с центральными стержнями и миопатию с маленькими множественными стержнями, немалиновую (нитевидную) миопатию, миотубулярную и центронуклеарную миопатии, а также миопатию с гиалиновыми тельцами и десминовою миопатию.*

*К л ю ч е в ы е с л о в а: врожденные (конгенитальные) миопатии центрального стержня, с маленькими стержнями, нитевидная, миотубулярная, центронуклеарная и гиалиновая миопатия*

Общие особенности врожденных миопатий Врожденные миопатии (ВМ) – клинически и генетически гетерогенная группа болезней. Общими признаками ВМ являются: начало болезни внутриутробное, а клинические признаки появляются в первые 2–4 мес после рождения (неонатальные формы с тяжелым течением) или в раннем детстве (2–5 лет) (детские формы с легким или тяжелым течением) или после 20 лет (формы у взрослых с доброкачественным течением) [1]. Универсальная гипотония скелетных мышц (вялый ребенок). Общее недоразвитие (гипоплазия) скелетных мышц, и когда ребенок становится взрослым, создается впечатление о прогрессирующей диффузной атрофии мышц (рис. 1). Задержка моторного развития (ребенок поздно начинает держать головку, сидеть, начинает ходить в 2–4 года). Врожденные подвывихи суставов (плечевого, тазобедренного), гипермобильность дистальных суставов. Отсутствует избирательное поражение мышц, но имеется некоторый акцент на преимущественное вовлечение проксимальных отделов конечностей. С возрастом двигательная активность

некоторых больных улучшается. Сила мышц возрастает до 3, 3+ или 4 баллов. Ряд авторов использует для этих болезней термин «доброкачественные» ВМ. При некоторых формах глубокие рефлексы сохраняются, при других снижаются или исчезают. Отсутствует значительное повышение активности КФК в сыворотке крови, так как нет прогрессирующего распада мышечных волокон. На ЭМГ – миопатические изменения. Важно отметить, что ВМ, начавшиеся в детском возрасте, могут начать проявляться клинической мышечной слабостью в значительно более позднем возрасте, у взрослых. В литературе имеются описания ВМ у больных в возрасте 45 лет и даже в 52 года и более [2]. Терминология и классификация Благодаря внедрению в практику гистохимических и электронномикроскопических исследований скелетных мышц, при ВМ обнаруживаются характерные морфологические нарушения, обусловленные повреждением саркомерных белков (которые не выявляются в мышцах больных с мышечными дистрофиями). Эти патологические изменения мышечных волокон под различными названиями (стержни – cores, нити-палочки – nemaline-rods, центральные ядра – central nuclei или centronuclear, шапочки – caps, ожерелья – necklace,) использованы для терминологических обозначений различных видов ВМ. Наиболее изучены миопатия центрального стержня (или болезнь центрального стержня), миопатия с множественными маленькими стержнями, немалиновая (нитевидная или палочковидная), центронуклеарная (или миотубулярная) и миопатия с гиалиновыми тельцами. Приводим фрагмент классификации ВМ [3] с некоторой модификацией: Клинико-генетическая и морфологическая характеристика отдельных форм ВМ Миопатия центрального стержня Впервые описана G. Shy и K. Magee в 1956 г. под названием «конгенитальная непрогрессирующая миопатия» [4]. В 1958 г. Greenfield J.G. и соавт. обнаружили характерные микроскопические изменения в центральной части мышечных волокон и предложили название «болезнь центрального стержня» [5]. В 1960 г. V. Dubowitz и A.G.E. Pearce при гистохимическом изучении мышцы выявили отсутствие активности окислительных ферментов и фосфорилазы в центральной части большинства мышечных волокон [6]. Описана также эта форма под другим названием «болезнь центрального стержня с палочками – central core disease with rod» [7]. Болезнь может развиваться в возрасте от 4 до 59 лет. Однако чаще можно наблюдать начало в раннем детстве [8]. Отмечается диффузная гипотония мышц, дети поздно начинают ходить (в 2–4 года). Фенотипические проявления крайне варьируют. Наиболее часто вовлекаются мышцы тазового пояса с распространением слабости на проксимальные и дистальные отделы ног и плечевой пояс. Имеются затруднения при беге, подъемах с корточек и по лестнице. На голнях вовлекаются икроножные, камбаловидные и малоберцовые мышцы и относительно сохраняются передние большеберцовые. У некоторых больных могут поражаться мышцы лица (плюс птоз) и сгибатели шеи. Эти мышцы обычно страдают с двух сторон и в легкой степени. Описаны единичные больные с «миопатическим лицом» и лице-лопаточно-перонеальным фенотипом. При аутосомно-рецессивных формах наряду с поражением наружных глазных, вовлекаются бульбарные и дыхательные мышцы. Атрофии мышц редко

встречаются, преобладает генерализованная гипоплазия мышц с умеренной слабостью. Описаны контрактуры мышц плеч и бедер с незначительным ограничением движений в коленных суставах. Мышечно-скелетные деформации наблюдаются часто и включают кифосколиоз, врожденный подвывих головок бедренных костей, деформацию стоп и «разболтанность» суставов. Глубокие рефлексы остаются нормальными или снижаются и редко исчезают. Редко описывают болезненные напряжения мышц при выполнении физических нагрузок (подъем по лестнице, в гору). Поражение сердца (пролапс митрального клапана, различные виды аритмий, дилатационная кардиомиопатия) встречается крайне редко [8]. Течение болезни медленно прогрессирующее или стационарное. У ряда больных слабость мышц, обнаруженная в раннем детстве в мышцах тазового пояса, в последующие годы не прогрессировала. У других больных отмечалось нарастание силы мышц с возрастом, что обусловлено компенсаторной гипертрофией относительно сохранных мышечных синергистов. Некоторые из этих больных служили в армии. Описаны асимптоматические больные, у которых при осмотре не обнаружено признаков мышечной слабости. Генетика и патогенез. Болезнь клинически и генетически гетерогенная. Передается по аутосомно-доминантному (АД) и аутосомно-рецессивному (АР) типу. АД- и АР-гены RYR1 картированы в хромосомном районе 19q13.1. Продукт гена – белок рианодинового рецептора кальциевых каналов 1-го типа, расположенных в плазматических мембранах саркоплазматического ретикула (в Т-системе) (более чем в 50% случаев). Отмечается снижение в мышце активности кальций-зависимой АТФазы, нарушается работа кальциевого насоса, увеличивается аккумуляция ионов кальция в саркоплазматическом ретикуле. Диагностика. При окраске гематоксилин-эозином патологии мышечных волокон не выявляется. При окраске мышцы мышечных волокон его сердцевина имеет голубой цвет. При окраске на окислительные ферменты (СДГ, цитохром оксидаза – ЦОК, NADH-тетразолиум редуктаза) в центральной зоне мышечных волокон, в основном в мышечных волокнах 1-го типа, отсутствует активность ферментов. По мнению авторов стержни могут иметь различные размеры и располагаться в различных местах мышечных волокон (на поперечных срезах), а не только в центре мышечных волокон [9, 10]. Для диагностики миопатии также используют иммуногистохимическое исследование с антителами к белку RYR1Ca саркоплазматического ретикула [11]. При электронной микроскопии в зоне стержня отсутствуют миофибриллы, митохондрии и другие органеллы мышечной клетки. При МРТ-исследовании выявляется характерная формула поражения мышц [12]. Для уточнения диагноза необходим ДНК-анализ. Миопатия центрального стержня и злокачественная гипертермия. Описано сцепление гена АД миопатии центрального стержня с геном злокачественной гипертермии (ЗГ). Это заболевание (ЗГ) является наиболее частой причиной смерти во время анестезии после воздействия ингаляционного наркоза, нейролептиков или деполяризующих миорелаксантов [13, 14]. Провоцирующие вещества вызывают возрастание в миоплазме концентрации кальция, который освобождается из кальциевого депо саркоплазматического ретикула мышц через вольтаж-зависимые рианодин-

рецепторные каналы мышцы. Это приводит к повышению температуры тела (до 40° С и более) из-за усиления метаболизма в мышце, к контрактуре и некрозу мышечных волокон, аритмии, тахикардии и остановке сердца в связи с тяжелыми метаболическими нарушениями. Дантролен (блокатор кальциевых каналов) в дозе 100 мг (1–4 раза в день, внутримышечно, максимальная доза 400 мг в сутки) является специфическим и эффективным препаратом для лечения ЗГ. Обычная доза препарата 1–2 мг/кг массы тела. Первую инъекцию выполняют внутривенно струйно (если состояние больного тяжелое). Генетика миопатии центрального стержня и злокачественной гипертермии Ген ЗГ картирован в хромосомном районе 19q12-13.2. В этой же области картирован ген RYR1, кодирующий белок рианодинового рецептора Са-каналов мембран саркоплазматического ретикулула при миопатии центрального стержня. Отмечено сцепление этих генов. Предложена клиническая классификация миопатии центрального стержня, в зависимости от степени её связи с ЗГ [8]: 1) больные с миопатией центрального стержня без повышенной чувствительности к ЗГ; 2) больные с миопатией центрального стержня и повышенной чувствительностью к ЗГ; 3) больные без признаков миопатии центрального стержня, но с повышенной чувствительностью к ЗГ. При гистохимической окраске скелетной мышцы у таких больных обнаруживаются волокна с центральным стержнем. Миопатия с множественными маленькими стержнями (МммС) Клиника и генетика Миопатия с множественными маленькими стержнями (МммС) представлена двумя клиническими и генетическими вариантами [15–17]: Вариант 1. МммС, связанная с мутацией гена рианодинового рецептора кальциевых каналов 1-го типа (RYR1); Вариант 2. МммС, связанная с мутацией гена селенопротеина 1 (SEPN1). Вариант 1 с мутацией в гене RYR1 начинается в антенатальный период или в первые месяцы после рождения. Выявляется наружная офтальмоплегия, слабость мышц лица, шеи, плечевого пояса, туловища, дыхательных мышц, тяжелый сколиоз, гиперрелаксация суставов, контрактуры мышц. Атрофии мышц слабо выражены, могут поражаться мышцы кистей [15, 16]. Уровень КФК обычно в норме. При гистохимическом исследовании наблюдают отсутствие активности ряда окислительных ферментов. Наследование АР, ген картирован в хромосоме 19q13. Вариант 2 с мутацией в гене селенопротеина (SEPN1) начинается в возрасте от 2 до 15 лет. Выявляется тяжелая слабость сгибателей и разгибателей шеи, аксиальных, проксимальных и дыхательных мышц, сколиоз, гиперрелаксация суставов, ригидность позвоночника, кардиомиопатии, тяжелая атрофия аддукторов бедер и икроножных мышц. При молекулярном анализе обнаружена точечная мутация в гене SEPN1 на хромосоме 1p36 [17]. Описан необычный случай конгенитальной миопатии с мутацией в гене миозина (MYH7), но без волокон с центральными стержнями, преимущественной тяжелой слабостью разгибателей шеи (head ptosis or dropped head syndrome) и с разной степенью поражения сердечной мышцы [18]. Мутация в гене селенопротеина (selenoprotein N1 –SEPN1) также может привести к развитию наследственной болезни с множественными маленькими стержнями [19]. Диагностика и лечение При гистохимическом исследовании мышцы выявляются маленькие стержни в волокнах 1-го и 2-го типов. При иммуногистохимическим

исследовании мышцы наблюдается уменьшение или отсутствие белка рианодинового рецептора (RYR1) в маленьких стержнях, а при иммуноблот-анализе отсутствует белок RyR1 в отдельных участках мышечных волокон [19]. Для лечения МммС с мутацией в гене RYR1 Саканалов SR предложено использовать блокаторы кальциевых каналов – нимотоп или верапамил. Немалиновая (нитевидная или палочковидная) миопатия Клиника Впервые описана в 1963 г. [20]. Болезнь генетически гетерогенная. Описано 6 разновидностей болезни (6 генов и 6 белков) [21–24]. Характерно начало в первые месяцы после рождения или в раннем детстве. Реже болезнь начинается у взрослых. У больных выявляется однотипная симптоматика, но тяжесть болезни сильно варьирует [24] Наиболее частая начальная формула мышечной слабости включает мимические мышцы, сгибатели шеи, разгибатели стоп и пальцев стоп (т.е. наблюдается лице-перонеальная локализация), хотя процесс может распространяться на мышцы бедер (задняя группа страдает сильнее, чем передняя), тазового и плечевого пояса, разгибатели кистей и пальцев кистей [21, 23]. Описаны выраженная гипотония мышц, костные деформации (сколиоз, деформации грудной клетки) и ретракции мышц (синдром ригидного позвоночника), слабость дыхательных мышц и кардиомиопатии. У больных немалиновой миопатией с началом у взрослых, в половине случаев отмечалась слабость разгибателей шеи и реже – паравертебральных мышц, т.е. у этих больных наблюдались head ptosis (head dropped) and camptocormia (bent spine) синдром. [22]. Немалиновая миопатия – клинически и генетически гетерогенная болезнь. Немалиновая миопатия включает как классические формы с доброкачественным течением (описана выше) с началом в раннем детстве или у взрослых, так и тяжелые неонатальные формы с грубыми нарушениями моторики с рождения (отсутствие движения плода во время беременности, у ребенка рано развиваются контрактуры, нарушение дыхания, больной не может сидеть, стоять и ходить с раннего детства). Генетика Описаны 3 аутосомно-доминантные и 3 аутосомно-рецессивные формы немалиновой миопатии. Расшифрованы генные продукты при всех этих типах НМ: альфа-тропомиозин (АД), бета-тропомиозин (АД), альфа-актин (АД), небулин (АР), тропонин Т (АР) и кофелин (АР). Эти структурные белки локализованы в миофиламентах, в области Z-дисков и функционально связаны с альфа-актином (АСТА1 ген). Наиболее легкие варианты НМ, обусловлены АД мутацией в гене, кодирующем альфа-тропомиозин или бета-тропомиозин. Гены картированы в хромосомном районе 1q21 или в 9q13. Наиболее тяжело протекает аутосомно-доминантная неонатальная форма с синдромом ригидного позвоночника с дефицитом альфа-актина (ген картирован в 1q42) [25]. Тяжело поражаются мышцы бедер и голеней и сердечная мышца (тяжелая гипертрофическая или дилатационная кардиомиопатия), а также АР варианты с дефицитом белка небулина (ген картирован в 2q32). В клинике преобладает поражение перонеальной группы мышц голеней, особенной передней большеберцовой мышцы [26]. Описаны менее тяжелые поражения мышц, напоминающие лице-лопаточно-плечевую мышечную дистрофию [27]. Диагностика При световой микроскопии (окраска по Гомори), гистохимическом и электронно-микроскопическом

исследовании мышечного волокна выявляются скопления образований, напоминающих нити (или палочки), расположенные субсарколеммально или в саркоплазме вдоль или перпендикулярно к миофибриллам. [19, 27]. Полагают, что эти образования формируются из материала Z-полос и представляют скопления остатков альфа- и бета-тропомиозина, небулина, альфа-актина, затрудняющие процессы сокращения мышечных волокон. Преимущественно поражаются волокна 1-го типа. При тяжелой неонатальной форме нитевидные (палочковидные) образования (скопления остатков альфа-актина или небулина) иногда обнаруживают в ядре мышечного волокна [27]. Высказываются мнения, что у больных с неонатальной формой миопатии повышается активность кислой фосфатазы в мышечных волокнах и усиливается активность лизосомальных ферментов, что обуславливает крайне быстрое прогрессирование болезни, иногда с тяжелым поражением дыхательных и глотательных мышц и диафрагмы (что требует постоянной искусственной вентиляции и питания больного через гастростому). Для диагностики нитевидной миопатии с дефицитом небулина и актина применяются также иммуногистохимический и иммуноблот-методы с использованием специфических антител к этим белкам [11]. При МРТ-исследовании выявляется сходная формула поражения мышц голени [29]. Для точной диагностики необходим ДНК-анализ. Пробное лечение Ряд исследователей проводили пробное лечение L-тирозином по 250–500 мг в день в течение 3 мес или 1 года. Наблюдалось увеличение содержания допамина, адреналина и норадреналина. Отмечалось увеличение двигательной активности больных [30]. В эксперименте для генной терапии немалиновой миопатии, связанной с мутацией гена небулина, предполагается использовать метод восстановления рамки считывания информации путем замены экзона (exon skipping) антисмысловым рибонуклеотидом (Pelin K., 2009) [31]. Миотубулярная и центронуклеарная миопатии Впервые описана А. Spiro и соавт. [32] под названием «миотубулярная миопатия», так как авторы полагали, что у этих больных мышечные волокна напоминают мышечные трубочки (миотубули), которые выявляются в эмбриональной мышце до тех пор, пока не произойдет созревание мышечных волокон (на сроке около 18 нед беременности). Другие авторы показали, что при этой миопатии мышечные волокна по строению отличаются от мышечных трубочек плодов, и поэтому лучше называть эту миопатию по наиболее важному гистологическому признаку – расположению мышечных ядер в центральной части мышечных волокон, т.е. центронуклеарная миопатия [33]. Однако в Международной классификации [3] с 2003 г. вновь используется также название «миотубулярная миопатия» только для форм, рецессивных сцепленных с X-хромосомой. За формами, имеющих аутосомно-доминантное или аутосомно-рецессивное наследование, сохраняется название – «центронуклеарная миопатия». Наиболее тяжело протекают неонатальные формы миотубулярной миопатии (МТМ), сцепленные с X-хромосомой у детей. Миотубулярная миопатия (МТМ). Клиника МТМ начинается внутриутробно или сразу после рождения. У большинства больных с первых дней выявляется тяжелая гипотония и мышечная слабость, повышенная подвижность суставов, арефлексия, затруднения при

дыхании и приеме пищи. Часто наблюдается слабость наружных глазных мышц, птоз, двухсторонняя слабость мышц лица. Часть больных с синдромом Мебиуса относится к этой миопатии. Болезнь может быть фатальной в течение дней или недель. Некоторые больные живут в течение месяцев и даже лет.

**Центронуклеарная миопатия.** Клиника Центронуклеарная миопатия с аутосомно-рецессивной передачей начинается в разные периоды (в первые месяцы после рождения, в раннем детстве или в юношеском возрасте). Общими клиническими признаками являются: наружная офтальмоплегия, птоз и слабость мимических мышц, слабость проксимальных мышц конечностей, поясов с распространением на дистальные отделы конечностей. Центронуклеарная миопатия с аутосомно-доминантным типом наследования и доброкачественным течением описана всего в нескольких семьях. Начало болезни – в возрасте от 10 до 35 лет. Фенотипы могут быть разные. Описан больной 34 лет с лицелопаточно-перонеальной мышечной слабостью [2]. Болезнь началась в детстве со слабости правой ноги. У матери больного была миопатия. В других случаях наблюдались птоз или офтальмопарез с вовлечением дистальных мышц. Болезнь очень медленно прогрессировала. Так, описана семья (отец 59 лет и дочь 28 лет), у которых АД центронуклеарная миопатия началась после 21 года [34]. При МРТ-исследовании этих больных обнаружено преимущественное вовлечение икроножных, камбаловидных и передних большеберцовых мышц и задней группы мышц бедер, аддукторов и прямых мышц бедер, другие мышцы были относительно сохранены.

**Миотубулярная миопатия.** Генетика Первоначально был картирован ген X-сцепленной миотубулярной миопатии (МТМ) в хромосомном районе Xq28. Первично нарушается синтез белка миотубуларина, ответственного за активность тирозинфосфатазы. МТМ может быть обусловлена снижением активности этого фермента. Показана генетическая гетерогенность X-сцепленной МТМ. Обнаружено 11 делеций в гене (МТМ1) миотубуларина [34, 36].

**Центронуклеарная миопатия.** Генетика Позднее были описаны 2 аутосомно-доминантные формы центронуклеарной миопатии: одна АД форма с мутацией в гене, ответственного за синтез белка динамина-2, локализованного в 19p13.2. Обнаружено 18 различных мутаций в гене дипамина-2. [35]. Другая АД форма с мутацией в гене рианодинового рецептора (RYR1), также расположенного в хромосомном районе 19p13.2 [35]. Недавно была описана аутосомно-рецессивная форма ЦН миопатии, при которой ген картирован в хромосоме 2q14. Продукт гена – белок амфифизин.

**Диагностика миотубулярной (МТМ) и центронуклеарной (ЦН) миопатий** Для диагностики МТМ и ЦН миопатии используются различные окраски (например, гематоксилинэозин), выявляющие ядра мышечных клеток, которые более чем в 90% мышечных волокон занимают центральную или парацентральную зону [19]. Для диагностики X-сцепленной МТМ можно использовать иммуноблоттинг и иммуногистохимию мышцы с моноклональными антителами к миотубуларину [33]. При ЦН миопатиях, при световой микроскопии преобладают маленькие волокна I типа, вокруг ядер выявляется светлая зона саркоплазмы (зона перинуклеарного некроза) и радиальное (от ядра) расхождение саркоплазматических полос (RSS) при NADH-TR, SDH, COX-окраске. При

электронной микроскопии в этой перенуклеарной зоне отсутствуют миофибриллы, выявляются скопления митохондрий, кусочков гликогена, полирибосом и аппарата Гольджи [33]. Для точной диагностики МТМ и ЦН миопатий необходим анализ ДНК. Миозинопатия миопатия с гиалиновыми тельцами Клиника Это редкая конгенитальная миопатия. Описано несколько случаев с аутосомно-доминантным и аутосомно-рецессивным наследованием. Болезнь начиналась в возрасте 1—50 лет с разгибателей стоп. У больных были обнаружены разные фенотипы мышечной слабости: конечностно-поясной, лице-лопаточно-плечевой и значительно чаще – лопаточноперонеальный. Клинические проявления и характер двигательных нарушений зависели от фенотипа болезни. Болезнь доброкачественная, медленно прогрессирующая. Клиника и диагностика (описания случая) [37] У мужчины 49 лет с детства наблюдается прогрессирующая слабость мышц.

Занимался спортом, но всегда отставал в беге от сверстников. В 44 года появилась повышенная утомляемость после физических нагрузок, часто возникали боли в икрах, которые сохранялись в течение нескольких дней. В 49 лет появились затруднения при подъеме по лестнице и поднимании рук выше головы. Он мог выполнять работу инженера. При осмотре: легкая слабость круговых мышц глаз, похудание мышц плечевого пояса, проксимальных отделов рук и ног, «крыловидные» лопатки со снижением мышечной силы. Более заметная слабость была в *mm. iliopsoas et quadriceps*. Из положения лежа мог сесть только с помощью рук. КК 490 м/е (норма менее 175). На ЭМГ – признаки миопатии. ЭКГ – норма. Респираторная функция без грубых нарушений. ПЦР – гетерозиготная миссенс-мутация в экзоне 37 MYH7 гена, кодирующего тяжелую цепь миозина. В биопсированной мышце под сарколеммой обнаружены гиалиновые тельца в 20-40% мышечных волокон, которые окрашиваются в бледно-красный цвет гематоксилин-эозином и бледно-зеленый – по Гомори. При биохимическом и иммуногистохимическом исследовании обнаруженные тельца содержат миозин [37].

#### Литература:

1. Abdurakhmanovich A. A., Akhtamkhon E., Alisherovich U. K. Pathogenesis, Clinic and Principles of Treatment of Burn Shock //Eurasian Research Bulletin. – 2022. – Т. 9. – С. 20-25.
2. Ruziboev S. A. et al. Results Of Treatment Of Acute Diffuse Purulent Peritonitis Using Laparostomy //The American Journal of Medical Sciences and Pharmaceutical Research. – 2020. – Т. 2. – №. 11. – С. 66-71.
3. Avazov A. A. STRATEGIC ISSUES IN THE CONSTRUCTION OF NUCLEAR POWER PLANTS //Conference Zone. – 2022. – С. 202-203.
4. Shakirov B. M., Avazov A. A., Umedov X. A. Peculiarities of hand burn treatment in the conditions of moist medium //ISJ Theoretical & Applied Science, 04 (108). – 2022. – С. 289-291.



5. Erkinovich K. Y. METHODS OF EARLY SURGICAL TREATMENT OF BURNS //Central Asian Research Journal for Interdisciplinary Studies (CARJIS). – 2022. – Т. 2. – №. Special Issue 4. – С. 184-188.
6. Рузибоев С. и др. ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ МИНИИНВАЗИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ В ЛЕЧЕНИИ ТЯЖЕЛОГО ОСТРОГО ПАНКРЕАТИТА //Журнал гепато-гастроэнтерологических исследований. – 2020. – Т. 1. – №. 2. – С. 61-64.
7. АВАЗОВ А. А. и др. KUYISHLARDA ERTA XIRURGIK DAVOLASH USULLARI //ЖУРНАЛ БИМЕДИЦИНЫ И ПРАКТИКИ. – 2022. – Т. 7. – №. 4.
8. Авазов А. А., Хурсанов Ё. Э. У., Шакиров Б. М. ҚЎЛНИНГ ЧУҚУР КУЙИШИНИ ДАВОЛАШ ТАКТИКАСИ //Research Focus. – 2022. – №. Special issue 1. – С. 35-42.
9. Авазов А. А. и др. АЛЛОПЛАСТИЧЕСКАЯ ГЕРНИОПЛАСТИКА ПРИ УЩЕМЛЕННЫХ ВЕНТРАЛЬНЫХ ГРЫЖАХ //Молодежь и медицинская наука в XXI веке. – 2014. – С. 536-537.
10. Даминов Ф. А. и др. Синдром кишечной недостаточности и его коррекция у тяжелообожженных //Журнал Неотложная хирургия им. ИИ Джанелидзе. – 2021. – №. S1. – С. 20-21.
11. Карабаев Х. К. и др. Изучение частоты и вида сердечнососудистой патологии у обожженных //Журнал Неотложная хирургия им. ИИ Джанелидзе. – 2021. – №. S1. – С. 28-29.
12. Даминов Ф. А. и др. Особенности лечебного питания для ранней профилактики желудочнокишечных осложнений у обожженных //Журнал Неотложная хирургия им. ИИ Джанелидзе. – 2021. – №. S1. – С. 21-21.
13. Авазов А. А. и др. ПАТОГЕНЕЗ, КЛИНИКА, ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ ОЖОГОВОГО ШОКА //Вестник науки и образования. – 2021. – №. 3-2 (106). – С. 99-102.
14. Усанов Ж. Р. У. и др. Возможности диагностики и лечения острого тяжелого панкреатита //Вестник науки и образования. – 2021. – №. 3-2 (106). – С. 103-106.
15. Avazov A. CLASSIFICATION OF FACTORS INFLUENCING THE EFFECTIVENESS OF PERSONNEL ACTIVITIES IN INDUSTRIAL ENTERPRISES //International Finance and Accounting. – 2019. – Т. 2019. – №. 5. – С. 17.
16. Mukhammadiev M. et al. INDICATORS OF ORGAN DEFICIENCY DEVELOPMENT IN ACUTE PANCREATITIS //InterConf. – 2021. – С. 738-753.

17. Gulamov O. M. et al. Modern methods of diagnosis and treatment of barrett esophagus //Doctor's herald. – 2020. – Т. 2. – С. 94.
18. Abduraxmanovich A. A. et al. POSSIBILITIES OF APPLYING MINIMALLY INVASIVE TECHNOLOGIES IN TREATMENT OF SEVERE ACUTE PANCREATITIS //CENTRAL ASIAN JOURNAL OF MEDICAL AND NATURAL SCIENCES. – 2021. – Т. 2. – №. 3. – С. 246-249.
19. Ruziboev S. et al. TREATMENT OF ACUTE ADHESIVE INTESTINAL OBSTRUCTION WITH MINI-INVASIVE METHODS //InterConf. – 2021. – С. 768-773.
20. Abdurakhmanovich A. A., Furkatovich A. R. Methods of early surgical treatment of Burns //Web of Scientist: International Scientific Research Journal. – 2022. – Т. 3. – №. 6. – С. 528-532.
21. Шакиров Б., Авазов А., Хурсанов Ё. COMPREHENSIVE TREATMENT OF PATIENTS WITH EXTENSIVE DEEP BURNS LOWER LIMBS //EurasianUnionScientists. – 2022. – С. 24-26.
22. Авазов А. А., Джумагелдиев Ш. Ш., Исламов Н. К. ДИАГНОСТИКА РАЗЛИЧНЫХ ФОРМ ОСТРОГО ПАНКРЕАТИТА //Молодежь и медицинская наука в XXI веке. – 2014. – С. 535-536.
23. Gulamov O. M. et al. Modern methods of diagnosis and treatment of barrett esophagus //Doctor's herald. – 2020. – Т. 2. – С. 94.
24. Гуламов О. М. и др. Хирургическая тактика при грыжах пищеводного отверстия диафрагмы //НАУКА И ИННОВАЦИИ В XXI ВЕКЕ: АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ, ОТКРЫТИЯ И ДОСТИЖЕНИЯ. – 2019. – С. 195-197.
25. Бабажанов А. С. и др. Совершенствование методов герниоабдоминопластики при симультанных хирургических заболеваниях //SCIENCE AND WORLD. – 2013. – С. 65.
26. Бабажанов А. С. и др. Определение показаний к эндовазальной лазерной коагуляции (ЭВЛК) магистральных подкожных вен при варикозной болезни //Наука и мир. – 2016. – Т. 3. – №. 6. – С. 25-28.
27. Бабажанов А. С. и др. Анализ результатов методов герниопластики при боковых миофасциальных дефектах живота //ПРИОРИТЕТНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ РАЗВИТИЯ НАУКИ И ОБРАЗОВАНИЯ. – 2018. – С. 137-140.
28. Тухтаев Ж. К. и др. Сравнительная оценка лечения варикозной болезни нижних конечностей //ДОСТИЖЕНИЯ ВУЗОВСКОЙ НАУКИ 2019. – 2019. – С. 158-161

29. Тоиров А. С. и др. Причины возникновения рецидива варикозной болезни //SCIENCE AND WORLD. – 2013. – С. 88
30. Бабажанов А. С. и др. Сравнение эффективности эндовенозной лазерной коагуляции и традиционной комбинированной флебэктомии //Наука и мир. – 2017. – Т. 1. – №. 5. – С. 85-87.
31. Юсупов А. М. и др. Комбинированный метод хирургического лечения варикозной болезни нижних конечностей //Молодежь и медицинская наука в XXI веке. – 2017. – С. 391-392.
32. Бабажанов А. С. и др. РЕЗУЛЬТАТЫ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ МАЛОИНВАЗИВНЫХ МЕТОДОВ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ОСТРОГО ХОЛЕЦИСТИТА У БОЛЬНЫХ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА //Наука и Мир. – 2017. – Т. 1. – №. 5. – С. 82-84.
33. Тухтаев Ж. К. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ОПЕРАЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С ВАРИКОЗНОЙ БОЛЕЗНЬЮ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ //Молодежь и медицинская наука в XXI веке. – 2014. – С. 597-598.
34. Мустафакулов И. Б. и др. AMNIOTIC MEMBRANE-AS AN EFFECTIVE BIOLOGICAL WOUND COVERING //УЗБЕКСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ. – 2021. – №. SPECIAL 1.
35. Мустафакулов И. Б. и др. SURGICAL TACTICS IN CASE OF ISOLATED INJURIES OF SMALL AND LARGE INTESTINE //УЗБЕКСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ. – 2022. – Т. 3. – №. 2.
36. Mustafakulov I. B. et al. Evaluaton of the effectiveness of multi-stage surgical tactics for liver damage //World journal of advance healthcare research. – 2020. – Т. 4. – №. 3. – С. 264-266.
37. Alisherovich U. K. et al. EVALUATION OF THE EFFECTIVENESS OF MULTI-STAGE SURGICAL TACTICS IN SEVERE LIVER DAMAGE //Research Focus. – 2023. – Т. 2. – №. 1. – С. 312-318.
38. Alisherovich U. K., Rashidovich S. H., Ugli K. Y. E. OUR EXPERIENCE IN CONSERVATIVE TREATMENT OF SPLEEN INJURY IN CLOSED ABDOMINAL TRAUMA //Research Focus. – 2023. – Т. 2. – №. 1. – С. 319-325.
39. Shakirov B. M., Avazov A. A., Umedov X. A. Peculiarities of hand burn treatment in the conditions of moist medium //ISJ Theoretical & Applied Science, 04 (108). – 2022. – С. 289-291.
40. Мустафакулов И. Б. и др. OPTIMIZATION OF INTENSIVE THERAPY FOR BURN SHOCK //УЗБЕКСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ. – 2021. – №. SPECIAL 1.