

УДК:616.37-002

## ОСОБЕННОСТИ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ ЛЁГКИХ ПРИ АБДОМИНАЛЬНОМ СЕПСИСЕ

**Хотамов Ихтиёр Эшмуротович**

Бухарский государственный медицинский институт. Бухара, узбекистан.

**Резюме.** Молекулярно-биохимические показатели эндотелиальной системы легких при экспериментальном моделировании абдоминального сепсиса, показали не однозначную картину происходящих изменений, которые носили фазовый характер и зависели от сроков развития патологического процесс.

**Ключевые слова:** Абдоминальный сепсис, легкие, эндотелиальная система.

**Актуальность.** На протяжении всего последнего столетия абдоминальный сепсис был и остается опасным заболеванием, при котором развивается дисфункция жизненно-важных органов в результате агрессии внедренных микроорганизмов. Высокая частота абдоминального сепсиса сопровождается высокой смертностью, которая может варьировать от 7,6% до 36,0% (1,3,5,25,26,27,28,29,30,31). Внутрибрюшная контаминация и вторичный перитонит являются постоянным источником патоген-ассоциированных молекулярных паттернов (через разлив кишечного содержимого) и через прямое повреждение внутренних органов и органов брюшной полости. Этот «мотор мультисистемной органной недостаточности» обеспечивает непрерывное цитокиновое топливо для бушующего системного ответа (2,4,6,8). Например, TNF- $\alpha$  и IL-1 являются важными провоспалительными цитокинами. Было показано, что каждый из них индуцирует проницаемость сосудов, что приводит к отеку легких и кровотечению (7,9,11). IL-6 является ключевой молекулой в инициировании лихорадочной реакции, активации лимфоцитов, а также играет роль в кроветворении. Также было показано, что он вызывает угнетение миокарда (10,12,14,16,18,32,33,34,35,36,37).

За последние 20 лет признание эндотелия полноценной системой привело к большому количеству экспериментальных и клинических исследований, в том числе и при изучении механизмов развития сепсиса.

Во время бактериальной, грибковой или вирусной инфекции экзогенные молекулярные паттерны, ассоциированные с патогенами, и молекулярные паттерны, связанные с эндогенным повреждением, вызывают активацию эндотелия и могут нарушить его структуру и функцию, то есть провоцировать развитие эндотелиальной дисфункции (13,15,17,19,38,39,40,41).

Эндотелиальные изменения, связанные с сепсисом, следует считать целесообразными для ограничения распространения бактерий, а также для управления рекрутированием лейкоцитов и элиминацией бактерий. Однако тяжелые и стойкие фенотипические изменения эндотелия могут способствовать нарушению микроциркуляторного кровотока, гипоперфузии тканей и развитию угрожающей жизни полиорганной недостаточности (21,23,24)

Таким образом, очень сложно провести различие между соответствующей активацией и эндотелиальной дисфункцией, особенно учитывая, что реакция эндотелиальных клеток может различаться в разных органах (20,22).

**Цель исследования:** изучение эндотелиальной системы лёгких при абдоминальном сепсисе.

**Материал и методы.** Исследования проводились на лабораторных беспородистых крысах в разработанной нами модели абдоминального сепсиса. Эксперименты были проведены на 106 белых лабораторных беспородистых крысах весом 200-250 грамм, обоего пола, находившиеся на обычном лабораторном рационе. В основе запланированных экспериментальных исследований, которые включали в себя забор проб, биопсий и проведение аутопсии, был заложен принцип условий, указанных в Конвенции Совета Европы по защите животных от 1986 года.

Животные были разделены на следующие серии опытов: Контрольная – 10 интактных животных, не подвергнутых каким-либо воздействиям и манипуляциям, находившиеся на стандартном зерновом пищевом рационе. Основная – 50 животных, у которых была воспроизведена экспериментальная модель абдоминального сепсиса по усовершенствованной нами методике.

Воспроизведение экспериментальной модели абдоминального сепсиса проводилась поэтапно, путем изменения реактивности животных и создание гнойно-некротического очага в брюшной полости.

Забор крови в экспериментальных исследованиях проводили отдельно на входе и на выходе из легких. При этом кровь на входе в легкие является смешанная венозная

крови, которая поступала из нижней и верхней полых вен. На выходе из легких мы получали артериальную кровь, которая была универсальна для всего организма в целом. Данная методика была разработана и отработана группой исследователей Ташкентской медицинской академии.

Каждая величина, полученная в разных пробах крови, так же подвергалась подсчету венозно-артериальной разницы, то есть величины, отражающей «задержку» или «выработку» субстрата в эндотелиальной системе легких.

Весь комплекс исследований больных с абдоминальным сепсисом сводился в непрерывном мониторинге состояния гомеостаза и функциональной активности жизненно-важных органов. Для этого проводились функциональные, инструментальные и лабораторные методы исследования. Активно использовались так же интегральные рейтинговые методы диагностики, такие как APACHE II, SAPS, SOFA, Лейкоцитарный индекс интоксикации Кальф-Калифа.

Из показателей эндотелиальной системы исследовали уровень С-реактивного белка (мг/л), тромбомодулина (нг/мл), фактора Виллебранда (IU/dL), молекул межклеточной и клеточной адгезии (нг/мл) при помощи иммуноферментного анализатора; нитриты и нитраты (%), пероксинитрит (мкмоль/л), активность синтазы оксид азота (мкмоль/мин/л) по методу Грисса в модификации А.П. Солодко и соавт. на спектрофотометре СФ-46 при длине волны 520 нм.

Весь комплекс исследований соответствовал критериям трансляционной медицины, при которой использовался весь комплекс исследований, который позволял экстраполировать результаты экспериментальных исследований в клиническую практику.

**Результаты и их обсуждение.** Исследование суммарного значения NO считается общепринятым показателем нитроксиэргической системы регуляции тонуса сосудов, как один из функциональных критериев эндотелиальной системы. Средний уровень его содержания в смешанной венозной пробе крови на входе в легкие составил  $26,39 \pm 3,91$  мкмоль/л, тогда как на выходе из легких в артериальной пробе крови его уровень был выше и достигал среднего значения до  $33,41 \pm 4,64$  мкмоль/л. Венозно-артериальная разница, составившая в среднем «+»  $7,02 \pm 1,13$  мкмоль/л носила положительный характер и свидетельствовала о продукции данного элемента в альвеолярной капиллярной сети с выбросом в системный кровоток. Следует отметить, что такой характер венозно-артериальной разницы был характерен во всех



исследованных нами сериях опытов. При этом пиковые значения приходились на животных контрольной и сравнительной групп («+»  $8,44 \pm 2,17$  мкмоль/л и «+»  $8,63 \pm 2,35$  мкмоль/л соответственно). В остальных случаях, в динамике развития экспериментальной модели абдоминального сепсиса, продукция данного субстрата нитроксиэргической системы регуляции тонуса сосудов, снижалась с «+»  $8,11 \pm 2,47$  мкмоль/л ( $p < 0,05$ ) на 6-часовой период воспроизведения экспериментальной модели абдоминального сепсиса и до «+»  $4,69 \pm 1,62$  мкмоль/л ( $p < 0,05$ ) на 24-часовой период развития заболевания. В последующие 48, 72 и 96-часовой периоды развития экспериментальной модели абдоминального сепсиса венозно-артериальная разница по NO вновь увеличивалась. Однако венозно-артериальная разница не достигала исходного значения. Более того, большинство показателей носили не достоверный характер изменений, отражающие отдаленность от происходящих реальных процессов, связанных с развитием экспериментальной модели абдоминального сепсиса. В связи с этим нами проведен дисперсионный анализ составных элементов NO ( $\text{NO}^{2-}$  и  $\text{NO}^{3-}$ ) в процентном соотношении в динамике развития экспериментальной модели абдоминального сепсиса. Превалирующая роль в процентном значении  $\text{NO}^{2-}$ , уже на 24-часовой период моделирования абдоминального сепсиса подвергается нивелировке, уступая доле значение  $\text{NO}^{3-}$ . Другими словами, происходит усиленная продукция эндотелиальной системой  $\text{NO}^{3-}$  в условиях происходящих нарушений. Это еще раз подтверждает о значимости оценки компонентом распада NO, нежели его целостное значение. На фоне вышеописанных изменений нами выявлены изменения в концентрации метаболитического продукта преобразования компонентов NO, в частности  $\text{NO}^{3-}$  в  $\text{OONO}^-$ . Среднее содержание пероксинитрита в смешанной венозной пробе крови на входе в легкие на всем протяжении исследования превышала его уровень в артериальной пробе крови на выходе из легких ( $2,5 \pm 0,09$  мкмоль/л и  $2,37 \pm 0,03$  мкмоль/л;  $p > 0,05$ ). Венозная артериальная разница, носившая отрицательный («-») характер, свидетельствовала об активной утилизации данного оксидантного продукта в эндотелиальной системе легких и снижения его выработки в системный артериальный кровоток. Другими словами легкие, а в данном случае ее эндотелиальная система, выполняли барьерную фильтрационную функцию, создавая условия для формирования универсальной по составу крови для всех органов организма. Минимальные значения с недостоверным уровнем дифференцирования между содержанием пероксинитрита в смешанной венозной пробе крови на входе в

легкие и в артериальной пробе крови на выходе из легких, были выявлены нами среди животных контрольной и сравнительной серии опытов. Венозно-артериальную разницу («-»  $0,03 \pm 0,01$  мкмоль/л), приравненную 10% можно смело принять за таковую как отсутствующую.

Однако, в группе животных с экспериментальной моделью абдоминального сепсиса, уже начиная с 6-часового периода развития патологического процесса, нами был зарегистрирован прирост пероксинитрита в смешанной венозной пробе крови на входе в легкие, которая достигала своего максимального значения на 72-96-часовые сроки прогрессирования заболевания. Уровень его прироста в 3,2 и 2,3 раза, отличался достоверностью по отношению к ранним срокам моделирования абдоминального сепсиса (6-12-часовые периоды). Что касается изменения уровня пероксинитрита в артериальной пробе крови на выходе из легких, то можно отметить относительную стабильность в продуктивности данного субстрата на 6-12-часовой период развития экспериментальной модели абдоминального сепсиса. Именно в эти сроки венозно-артериальная разница, повторяющая свой характер как в контрольной серии опытов, становится максимально значимой, достигая пика на 12-часовой период развития абдоминального сепсиса («-»  $1,46 \pm 0,12$  мкмоль/л). Такой характер изменений в эндотелиальной системе легких в динамике развития экспериментальной модели абдоминального сепсиса, приводил к увеличению дифференцированного значения между венозной и артериальной пробами крови в 3 раза ( $p < 0,001$ ).

Между тем, начиная с 24-часового периода развития экспериментальной модели абдоминального сепсиса отмечается спад венозно-артериальной разницы до «-»  $0,74 \pm 0,12$  мкмоль/л ( $p < 0,05$ ), которая в последующие сроки привело к инверсии значений, за счет изменения характера образования пероксинитрита, который начала активно синтезироваться («+») в эндотелиальной системе легких. Его прирост в артериальной пробе крови на выходе из легких, начиная с данного срока развития экспериментальной модели абдоминального сепсиса, был достоверно выраженным, особенно на 48-часовой (в 7,4 раза по отношению к 6-часовому и в 7,1 раза по отношению к 12-часовому периодам) и на 72-часовой (в 8,9 раза по отношению к 6-часовому и в 8,5 раза по отношению к 12-часовому периодам) сроки.

Таким образом, можно констатировать прирост пероксинитрита в различных пробах крови в зависимости от сроков развития экспериментальной модели абдоминального сепсиса, который характеризовался переходом из состояния

преходящих явлений в стабильно прогрессирующие, свидетельствуя об истощении компенсаторных возможностей самой эндотелиальной системы легких. В качестве доказательства к вышеуказанному заключению мы рассматриваем динамику изменения активности фермента iNOS в исследуемых пробах крови на входе и на выходе из легких.

В частности, у интактных животных происходит ингибирование активности данного фермента по мере прохождения его через эндотелиальную систему легких. Такой же характер отношения эндотелиоцитов можно заметить и по отношению группы животных сравнительной серии.

Интересным является продолжение прироста венозно-артериальной разницы среди животных с экспериментальной моделью абдоминального сепсиса. Однако, как и в случае с пероксинитритом, данный характер полностью меняется начиная с 24-часового периода развития экспериментальной модели абдоминального сепсиса.

Активность данного фермента в артериальной пробе крови на выходе из легких нарастает. И хотя такой прирост находился в пределах  $\pm 10\%$  уровня, тем не менее мы уже не получали эффект ингибирования iNOS. Это в свою очередь может свидетельствовать о снижении активности физиологических ферментных систем эндотелиальной и нейрональной NO-синтазы и прогрессирования окислительных процессов, приводящих к разрушению эндотелиоцитов в капиллярной сети легких.

В динамике развития экспериментальной модели абдоминального сепсиса происходили идентичные изменения в концентрации молекул межклеточной и клеточной адгезии. У интактных животных отмечалось уменьшение концентрации данных молекул по мере прохождения крови через эндотелиальную систему легких. Венозно-артериальная по содержанию ICAM-1 уменьшалась в 29,8 раза ( $p < 0,001$  - достоверное значение в артериальной пробе крови на выходе из легких по отношению к смешанной венозной пробе крови на входе в легкие).

По содержанию VCAM-1 уменьшение происходило чуть меньше – в 22,9 раза, хотя тоже носила стабильный достоверный характер ( $p < 0,001$  - достоверное значение в артериальной пробе крови на выходе из легких по отношению к смешанной венозной пробе крови на входе в легкие). Такие изменения соответствуют физиологическим параметрам, которые подтверждаются наличием высокого тонуса в артериальной системе кровообращения. Интересным является так же идентичный уровень изменения венозно-артериальной разницы (в 24,4 раза соответственно) по обоим



показателям. Это происходило за счет снижения удельного веса молекул межклеточной адгезии и увеличения молекул клеточной адгезии в смешанной венозной пробе крови на входе в легкие. При моделировании абдоминального сепсиса, уже начиная с 6-часового периода исследования нами было отмечено прогрессирующее снижение уровня венозно-артериальной разницы. При этом минимальное значение по отношению к венозно-артериальной разнице ICAM-1 было отмечено на 24-часовой период развития экспериментальной модели абдоминального сепсиса, тогда как по отношению VCAM-1 – на 48-часовой период развития экспериментальной модели абдоминального сепсиса. Это, по-видимому, было связано с этапностью происходящих изменения в эндотелиальной системе легких, где на первом этапе шло превалирование для межклеточной адгезии, а в последующем - клеточной, которая свидетельствует о наличие эндотелиоцитного апоптоза.

Нивелировка значений венозно-артериальной разницы в данный срок опытов была отмечена нами и по отношению к vWF. Максимальный уровень образования vWF в эндотелиальной системе легких приходился на 12-часовой период развития экспериментальной модели абдоминального сепсиса (в 1,2 раза). В последующие сроки, по мере прогрессирования патологического процесса, увеличение венозно-артериальной разницы на 24-48-часовой период исследования, свидетельствовало о кумулятивной характеристике между vWF в венозной пробе крови на входе в легкие и в артериальной пробе крови на выходе из легких.

Такой характер изменений отразился и на последующие сроки развития экспериментальной модели абдоминального сепсиса, при которых продуктивность vWF в эндотелиальной системе крови на выходе из легких свидетельствовали об активных структурных и функциональных нарушениях уже в сосудах малого круга.

Анализ венозно-артериальной разницы показал, что эндотелиальная система легких чувствительно реагировала на происходящие изменения в очаге деструкции. При этом основной характер эндотелиальной системы легких на первом этапе сводился к блокированию потока патологических субстратов в системный артериальный кровоток, а на втором этапе развития экспериментальной модели абдоминального сепсиса – легкие перестают создавать барьер на пути генерализации воспалительного процесса, открывая путь для развития полиорганной дисфункции.

### **Выводы.**

1. Прирост пероксинитрита в различных пробах крови в зависимости от сроков развития экспериментальной модели абдоминального сепсиса, который характеризовался переходом из состояния преходящих явлений в стабильно прогрессирующие, свидетельствуя об истощении компенсаторных возможностей самой эндотелиальной системы легких.

2. Продуктивность vWF в эндотелиальной системе крови на выходе из легких свидетельствовали об активных структурных и функциональных нарушениях уже в сосудах малого круга.

3. Основной характер эндотелиальной системы легких на первом этапе сводился к блокированию потока патологических субстратов в системный артериальный кровоток, а на втором этапе развития экспериментальной модели абдоминального сепсиса – легкие перестают создавать барьер на пути генерализации воспалительного процесса, открывая путь для развития полиорганной дисфункции

#### **ЛИТЕРАТУРА:**

1. Azizov Y.H., Okhunov A.O., Azizova, P.H. Metabolic activity of lungs in the development of an experimental model of surgical sepsis. // European Science Review, 2018, V.11, #12, P.66-69.

2. Афонасьева Т.М. Эндотелиальная дисфункция. Доступность ранней диагностики. Здоровье и образование в XXI веке. 2016;18(11):101–104.

3. Бабаджанов Б.Д., Охунов А.О., Атаков С.С. Методика исследования метаболической функции легких у мелких лабораторных животных // Методическая рекомендация. – 1992.-Ташкент, 34 с.

4. Бархатова Н. А. Перитонит и абдоминальный сепсис: этиология, системный ответ, выбор антибактериальной терапии // Нестираемые скрижали: сепсис et cetera: Сборник материалов конференции Ассоциации общих хирургов, приуроченной к юбилею кафедры общей хирургии ЯГМУ, Ярославль, 18–19 мая 2020 года. – Ярославль: Цифровая типография, 2020. – С. 41-45.

5. Клинико-нозологическая характеристика перитонитов и абдоминального сепсиса в городском многопрофильном стационаре в условиях пандемии COVID-19 / А. А. Найденов, А. В. Гостимский, И. В. Карпатский, М. В. Гавщук // Журнал Неотложная хирургия им. И.И. Джанелидзе. – 2021. – № S2. – С. 53-54.

6. Определение оптимального жидкостного баланса у пациентов с абдоминальным сепсисом в послеоперационном периоде / С. А. Точило, А. В.



Марочков, Т. И. Клепча [и др.] // Хирургия Беларуси - состояние и развитие : сборник материалов научно-практической конференции с международным участием и XVII Съезда хирургов Республики Беларусь, Могилев, 12–13 октября 2023 года. – Минск: Белорусский государственный медицинский университет, 2023. – С. 546-547.

7. Остроумова Ю. С. Сравнительная оценка критериев прогнозирования течения вторичного перитонита и абдоминального сепсиса: специальность 14.01.17 "Хирургия" : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Остроумова Юлия Сергеевна, 2021. – 110 с.

8. Khamdamov I.B. Improving tactical approaches in the treatment of hernias of the anterior abdominal wall in women of fertile age // New day in medicine. Bukhara, 2022.- №10(48)- P. 338-342.

9. Khamdamov I.B. Morphofunctional features of the abdominal press in women of reproductive age // New day in medicine. Bukhara, 2022.-№3(41)- P. 223-227.

10. Khamdamov B.Z. Comparative evaluation of methods of amputation related to tidiotarus with severe forms of diadetic foot syndrome. European Science Review. Austria, Vienna 2014 Septemba-October No. 9-10. - pp. 58-60.

11. Khamdamov B.Z. Diabetic tovon syndromida bazhariladigan yukori amputationlardan sung bemorlarning hayot kechirish sifatidagi uzgarishlar takhlili. Samarkand. Biology va tibbiyot muammolari. No. 1, 2019., (107) - pp. 115-117.

12. Khamdamov B.Z. Complex treatment of diabetic foot syndrome with critical ischemia of the lower extremities. Journal of Biomedicine and Practice. Tashkent 2020, Special issue. Part 5 – pp. 801-814.

13. Khamdamov B.Z. Method of laser photodynamic therapy in the treatment of wound infection in diabetic foot syndrome. Biology va tibbiyot muammolari No. 1 (116) 2020. – P. 142-148

14. Khamdamov B.Z. Morphological changes when using photodynamic therapy in the treatment of wound infection in an experiment. Journal of Morphology. Saint Petersburg. 2020. Volume 157 (2-3). -WITH. 223-224.

15. Khamdamov B.Z. Optimization of methods for local treatment of purulent-necrotic lesions of the foot in diabetes mellitus. Magazine. Tibbiyotda yangi kun. 2018, No. 4 (24) - pp. 112-115.

16. Khamdamova M.T. Ultrasound features of three-dimensional echography in assessing the condition of the endometrium and uterine cavity in women of the first period of

middle age using intrauterine contraceptives // *Biology va tibbiyot muammolari*. - Samarkand, 2020. - No. 2 (118). - P.127-131.

17. Khamdamova M. T. Ultrasound assessment of changes in the endometrium of the uterus in women of the first and second period of middle age when using intrauterine and oral contraceptives // *Biomedicine va amaliyot journals*. – Tashkent, 2020. - No. 2. - Part 8.- P.79-85.

18. Khamdamova M. T. Anthropometric characteristics of the physical status of women in the first and second period of middle age // *A new day in medicine*. Tashkent, 2020. - № 1 (29). - P.98-100.

19.Kaur H, Chandran VP, Rashid M, Kunhikatta V, Poojari PG, Bakkannavar SM, Balakrishnan JM, Thunga G. The significance of APACHE II as a predictor of mortality in paraquat poisoning: A systematic review and meta-analysis. *J Forensic Leg Med*. 2023 Jul;97:102548.

20.Khamdamov B. Z., Akhmedov R. M., Khamdamov A. B. The use of laser photodynamic therapy in the prevention of purulent-necrotic complications after high amputations of the lower limbs at the level of the lower leg in patients with diabetes mellitus. *Scopus Preview. International journal of Pharmaceutical Research*. Volume 11, Issue 3, July-Sept, 2019

21.Khamdamov B. Z., Nuraliev N.A. Pathogenetic approach in complex treatment of diabetic foot syndrome with critical lower limb ischemia. *American Journal of Medicine and Medical Sciences*, 2020 10 (1) 17-24 DOI: 10.5923/j.20201001.05.

22.Khamdamov B.Z. Indicators of immunocytocine status in purulent-necrotic lesions of the lower extremities in patients with diabetes mellitus. *American Journal of Medicine and Medical Sciences*, 2020 10 (7): 473-478 DOI: 10.5923/j.20201001.08

23.Khamdamov, B., & Dekhkonov, A. (2022). Clinical and laboratory parameters of the wound process complicated by the systemic inflammatory response syndrome in patients with diabetes mellitus. *Journal of education and scientific medicine*, 2(3), 25-29. Retrieved from <https://journals.tma.uz/index.php/jesm/article/view/349>

24.Khamroev, U., & Khamdamov, B. (2022). Features of changes in endothelial system parameters in patients with diffuse toxic goiter. *Journal of education and scientific medicine*, 2(3), 62-67. Retrieved from <https://journals.tma.uz/index.php/jesm/article/view/358>

25. Khamdamova M.T. Age-related and individual variability of the shape and size of the uterus according to morphological and ultrasound studies // News of dermatovenereology and reproductive health. - Tashkent, 2020. - No. 1-2 (88-80). - P.49-52.

26. Khamdamova M. T. Anthropometric characteristics of the physical status of women in the first and second period of middle age // A new day in medicine. Bukhara, 2020. - № 1 (29). - C.98-100.

27. Khamdamova M.T. Age-related and individual variability of the shape and size of the uterus according to morphological and ultrasound studies // News of dermatovenereology and reproductive health. - Tashkent, 2020. - No. 1-2 (88-80). - P.49-52.

28. Khamdamova M.T. Ultrasound features of three-dimensional echography in assessing the condition of the endometrium and uterine cavity in women of the first period of middle age using intrauterine contraceptives // Biology va tibbiyot muammolari. - Samarkand, 2020. - No. 2 (118). - P.127-131.

29.Khamdamova M. T. Ultrasound assessment of changes in the endometrium of the uterus in women of the first and second period of middle age when using intrauterine and oral contraceptives // Biomedicine va amaliyot journals. – Tashkent, 2020. - No. 2. - Part 8.- P.79-85.

30. Khamdamova M.T. Features of ultrasound parameters of the uterus in women of the first and second period of middle age using injection contraceptives // New day in medicine. Bukhara, 2020. - No. 2/1 (29/1). - P.154-156.

31. Khamdamova M.T. Features of ultrasound images of the uterus and ovaries in women of the second period of middle age using combined oral contraceptives // New day in medicine. Bukhara, 2020. - No. 2 (30). - P. 258-261.

32. Khamdamova M.T. Individual variability of the uterus and ovaries in women who use and do not use various types of contraceptives // New day in medicine. Bukhara, 2020. - No. 3 (31). - pp. 519-526.

33.Khamdamova M. T. Echographic features variability in the size and shape of the uterus and ovaries in women of the second period of adulthood using various contraceptives // Asian Journal of Multidimensional Research - 2020. – N9 (5). - P.259-263.

34. Khamdamova M. T. Somatometric characteristics of women of the first and second period of adulthood using different contraceptives with different body types // The american journal of medical sciences and pharmaceutical research - 2020. – N8 (2). - P.69-76.



35. Khamdamova M.T., Zhaloldinova M.M., Khamdamov I.B. The state of nitric oxide in blood serum in patients with cutaneous leishmaniasis // New day in medicine. Bukhara, 2023. - No. 5 (55). - P. 638-643.

36. Khamdamova M.T., Zhaloldinova M.M., Khamdamov I.B. The value of ceruloplasmin and copper in blood serum in women wearing copper-containing intrauterine device // New day in medicine. Bukhara, 2023. - No. 6 (56). - pp. 2-7. 37.Khamdamova M. T. Bleeding when wearing intrauterine contraceptives and their relationship with the nitric oxide system // American journal of pediatric medicine and health sciences Volume 01, Issue 07, 2023 ISSN (E): 2993-2149. P.58-62

38. Khamdamova M. T. The state of local immunity in background diseases of the cervix // Eurasian journal of medical and natural sciences Innovative Academy Research Support Center. Volume 3 Issue 1, January 2023 ISSN 2181-287X P.171-175.

39.Khamdamova M.T., Khasanova M.T. Various mechanisms of pathogenesis of endometrial hyperplasia in postmenopausal women (literature review) // New day in medicine. Bukhara. 2023. - No. 8 (58). - P. 103-107.

40. Khamdamova M.T. Reproductive Health of Women Using Copper-Containing Intrauterine Contraception // Eurasian Medical Research Periodical Volume 28 January 2024, ISSN: 2795-7624 .www.geniusjournals.org P. 39-45.

41. Khamdamov I.B. Advantages Of Laparoscopic Hernioplasty in Obesity Women of Fertile Age // Eurasian Medical Research Periodical Volume 28 January 2024, ISSN: 2795-7624 .www.geniusjournals.org P. 33-38.