

## БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА И ХРОНИЧЕСКИЙ РИНОСИНУСИТ

*Хафизова Д.Б.*

*Бухарский государственный медицинский  
институт имени Абу Али ибн Сино*

### Аннотация

Бронхиальная астма (БА) - это хроническое воспалительное заболевание дыхательных путей, характеризующееся притоком клеток, таких как лимфоциты, эозинофилы и мастоциты, и у некоторых пациентов - нейтрофилы, в бронхиальную стенку [1,2]. Хронический воспалительный процесс приводит к так называемому ремоделированию дыхательных путей [3]. Астма является переменным состоянием с точки зрения клинических проявлений (фенотипов) и отличных друг от друга патофизиологических механизмов (эндотипов). Фактически, основываясь на биологических механизмах, лежащих в основе заболевания, астму можно классифицировать как эндотип 2 (эозинофильную) или не-эндотип 2 (не-эозинофильную) [4,5]. Эндотипы, называемые "тип 2-заболеванием", представлены аллергическим вариантом с или без эозинофилии и эозинофильным эндотипом без аллергии [6,7]. В эндотипах астмы типа 2 биологический механизм, участвующий в воспалительном процессе, обусловлен Т-помощниками типа 2 (Th2), врожденными лимфоидными клетками типа 2 (ILC2) и цитокинами типа 2, включая интерлейкин (IL)-4, IL-5, IL-9 и IL-13 [8]. Биомаркеры, такие как абсолютное количество эозинофилов в периферической крови, общий и специфический IgE и фракционная концентрация оксида азота в выдыхаемом воздухе (FeNO), могут использоваться в качестве показателей эндотипов астмы типа 2 и помочь предсказать ответ на биологические терапии, доступные для этого варианта.

Хронический риносинусит (ХРС) является распространенным и гетерогенным заболеванием, сопровождающимся высокой степенью морбидности. Хотя существуют специфические условия для диагностики, все чаще осознается, что ХРС представляет собой спектр клинических состояний с отличными патофизиологией и проявлениями [1]. Теперь для лечения ХРС с полипами в носу (ХРС сПН) начали применять целевые биологические препараты, что обусловило необходимость улучшения классификации и диагностики различных проявлений заболевания с целью повышения эффективности терапии.

Традиционно использовалась двоичная система классификации для описания ХРС на основе наличия или отсутствия полипов в носу. ХРС с полипами в носу (ХРС сПН) представляет собой подмножество пациентов с ХРС

[2], а ХРС сПН часто сопровождается более тяжелыми симптомами носа и признаками астмы. Разделение ХРС по наличию полипов было исходно обосновано на клеточном уровне, считалось, что ХРС без полипов характеризуется преобладающим воспалительным паттерном типа ТН1, а ХРС с полипами характеризуется преобладающим воспалительным паттерном типа ТН2. Однако последние исследования показали, что ХРС может быть лучше оценена как континуум воспалительных процессов, с переменными и непересекающимися иммунологическими маркерами. Эту сложность можно потенциально описать с помощью эндотипов или классификации кластеров на основе последовательных патологических механизмов, которые могут быть незаметны на уровне фенотипического наблюдения. Эндотипы часто определяются наличием или отсутствием одного или нескольких биомаркеров, а использование биомаркеров может помочь достичь точной диагностики, оценить оптимальную терапевтическую стратегию и определить прогноз пациента.

### **Введение**

Воспалительные полипы в носу проявляются билатерально из эфмоидальных пазух и часто сопровождаются снижением обоняния и/или носовой заложенностью в качестве основных симптомов (Рисунок 1 и Рисунок 2). Считается, что рост полипов в носу наблюдается у 1–4% населения Соединенных Штатов [3]. Как уже упоминалось, воспаление типа ТН2 часто преобладает и ассоциируется с повышенным уровнем эозинофилов и воспалительных цитокинов типа 2, включая интерлейкин (ИЛ)-4, ИЛ-5 и ИЛ-13 [4]. Астма часто является сопутствующим состоянием у пациентов с CRSwNP и затрагивает 20–60% больных [5]. Еще одной характерной особенностью CRSwNP является нарушение здоровой барьерной функции эпителиальных клеток в синусах и носу. Клетки, полученные от пациентов с CRSwNP, обычно характеризуются повышенной проницаемостью, сниженным сопротивлением эпителия и высокой степенью ремоделирования ткани [6] по сравнению с клетками от пациентов с CRSsNP и контрольными лицами. Это нарушение барьерной функции является отражением общего воспалительного процесса, однако неясно, являются ли эпителиальные клетки врожденно аномальными или это состояние индуцируется [7]. Лечение ХРС в основном основано на глюкокортикоидных препаратах, но ответ пациентов с полипами в носу на них достаточно разнообразен, а побочные эффекты от пероральных стероидов ограничивают их долгосрочную эффективность в лечении этого заболевания. Namilos и соавторы продемонстрировали обратную связь между экспрессией глюкокортикоидного рецептора  $\beta$  в ткани полипов в носу и эффективностью

стероидов [8], в то время как другое исследование показало, что накопление нейтрофилов в ткани полипов в носу также связано с непереносимостью к кортикостероидам [9]. Некоторые люди проявляют очень высокую степень сопротивляемости стероидной терапии, и это подчеркивает необходимость применения лекарственных препаратов, направленных на механизмы патофизиологии, не реагирующие на стероиды и связанные с формированием полипов в синусах.

### **Патогенные механизмы воспаления верхних и нижних дыхательных путей при астме и хроническом риносинусите (CRS).**

Иммунопатогенез воспалительных процессов, лежащих в основе бронхиальной астмы (БА) и хронического риносинусита (CRS), был четко определен и, в большинстве случаев, характеризуется типом 2 воспаления [27]. Тип 2 воспаление характеризуется наличием клеточной инфильтрации в результате сложной сети традиционных посредников (простагландин-D2 (PGD2), лейкотриены, гистамин и т. д.), ключевых цитокинов типа 2 (IL-4, IL-5 и IL-13) и хемокинов (CCL-3, CCL-5, CCL-11) [28]. Производство цитокинов типа 2 поддерживается несколькими клеточными участниками, такими как Th2 (как эффекторная память Th2, набирающаяся из крови, так и резидентная память Th2 лимфоциты, ILC2, а также эффекторные клетки, представленные мастоцитами, базофилами и эозинофилами [29,30,31,32]. Эозинофильное воспаление дыхательных путей является характерным признаком тяжести заболевания у подгруппы пациентов с тяжелой формой бронхиальной астмы, и была доказана прямая связь между количеством эозинофилов и частотой обострений астмы [33]. Показано, что, по меньшей мере у аллергических форм, антитела IgE влияют на функционирование нескольких иммунных и структурных клеток бронхиальной стенки. Антитела IgE отвечают не только за острый, но и за хронический фазу воспаления, характерную для БА [34]. Была также предположена роль антител IgE в CRSwNP [35].

Недавно особое внимание уделяется ILC2, производящим IL-5 и IL-13, которые значительно увеличены в мокроте пациентов с тяжелой формой астмы с неконтролируемой эозинофилией, несмотря на лечение высокими дозами пероральных кортикостероидов (ОКС) [36,37,38]. Важно отметить, что и в CRS ILC2 являются важным источником цитокинов типа 2. Фактически, экспериментальные данные, полученные на людях, показали, что количество ILC2 увеличено в носовой слизистой оболочке пациентов с CRSwNP [39,40].

У астматических пациентов хронический воспалительный процесс на уровне бронхов приводит к реконструкции дыхательных путей, где гиперплазия клеток кубического эпителия, отложение коллагена подэпителиально, повреждение эпителия, гиперплазия гладких мышц дыхательных путей и увеличение

сосудистости являются основными признаками последствий хронической стимуляции факторами, такими как лейкотриены и PGD<sub>2</sub>, или цитокинами и хемокинами, такими как трансформирующий фактор роста (TGF)- $\beta$ , IL-1, IL-6, CCL2, CCL3 [3,41,42]. Подобные изменения также были выявлены при CRS. Действительно, у пациентов с CRSwNP гистопатологический анализ показал, что, помимо диффузной эозинофилии и эозинофильных скоплений, наблюдаются утолщение базальной мембраны, подэпителиальный отек и фиброз [43,44]. Таким образом, реконструкция верхних и нижних дыхательных путей является прямым следствием продолжающегося или циклического воспаления и ремоделирования, происходящих как при астме, так и при CRS.

### **Цитокины**

Профили цитокинов являются, пожалуй, наиболее активно изучаемыми и изначально многообещающими биомаркерами для фенотипирования и терапевтического воздействия на CRS. Классическая характеристика CRSsNP связана с фенотипом TH1 или TH17 с выраженной нейтрофилией, выражением фактора роста трансформирующего роста  $\beta$  (TGF- $\beta$ ), интерферонов типа I и цитокинов IL-6, IL-8 или IL-17. Это контрастирует с характеристикой CRSwNP как микросреды TH2 с увеличенным выражением тимического стромального лимфопротейина (TSLP) и воспалительных клеток типа 2, таких как клетки типа 2 иннатных лимфоидных клеток (ILC-2), которые производят IL-4, IL-5, IL-13, IL-25 и/или IL-33. Клетки ILC2 играют роль в активации T- и B-клеток, а активированные эпителиальные клетки способствуют утечке барьеров при апоптозе [1]. Как IL-4, так и IL-13 индуцируют локальное производство IgE и стимулируют выделение слизи, тогда как IL-5 вызывает эозинофилию путем рекрутирования, активации и выживания эозинофилов [1]. IL-13 влияет на дифференциацию эпителия, что приводит к уменьшению цилирования и метаплазии кубических клеток, что дополнительно способствует утечке эпителиального барьера синусно-носовых эпителиальных клеток [21]. IL-13 также увеличивает гиперреактивность дыхательных путей и вызывает субэпителиальную фиброз. Более недавние исследования показывают, что IL-25, кажется, участвует в регуляторном каскаде IL-13, при этом стимуляция IL-25 вызывает изменения, зависимые от IL-13, в модели астмы у мышей [22].

Многие препараты против цитокинов в настоящее время находятся в производстве и разработке в качестве лекарственных средств для астмы, и логично предположить, что они могут иметь потенциальную роль в лечении TH2-воспаления в CRS. Хорошо доказано, что астматические пациенты с фенотипом TH2 и эозинофилией получают пользу от антагонистов IL-5 [29]. Фактически, полипы носа являются хорошим биомаркером для предсказания ответа на антагонисты IL-5 в этих исследованиях, благодаря связи полипов носа

с смещенным в сторону TH2 состоянием. Антитела к IL-5 уже одобрены для лечения устойчивой формы астмы, и антитело к рецептору IL-5 будет доступно в ближайшее время. Первоначальные исследования антагонизма IL-5 с использованием меполизумаба и резлизумаба в CRSwNP показали уменьшение размеров полипов носа и снижение необходимости в ревизионных операциях [30, 31]. Однако эти исследования не определили однозначное улучшение оценок назальных симптомов, и тщательный выбор пациентов может быть критическим для получения пользы. Для предсказания эффективности, предположительно, требуется наличие эндотипа с обогащением IL-5, поскольку самые показательные маркеры эозинофилов не предсказывали величину ответа на меполизумаб.

### **Периостин**

Периостин - это внеклеточный белок, выделяющийся в ответ на IL-4 и IL-13, и он играет роль в субэпителиальной фиброзе дыхательных путей через взаимодействие с интегриновыми молекулами, участвующими в реконструкции тканей [39]. Кроме того, он участвует в каскадах рекрутирования и активации эозинофилов, а также в ангиогенезе через действие фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) [40]. У пациентов с CRSwNP уровень периостина повышен независимо от наличия астмы или атопических коморбидных состояний, и особенно высок в случае активного заболевания. С другой стороны, уровень периостина, по-видимому, снижается после эффективного лечения и может быть полезным для оценки эффективности терапии [41]. В частности, установленное пороговое значение 48,5 нг/мл для периостина в сыворотке имеет чувствительность 93,5% для наличия IL-5 в тканях. Поскольку периостин, кажется, регулирует экспрессию других воспалительных молекул и факторов реконструкции тканей, есть потенциал использования самого периостина в качестве целевого объекта для снижения воспаления [40].

В последние несколько лет растет количество исследований, указывающих на роль горьких и сладких рецепторов вкуса в иммунной защите дыхательных путей [55, 56]. Горькие рецепторы вкуса реагируют на бактериальные продукты, включая ацилгомозеринлактоны, вырабатываемые грамотрицательными бактериями, такими как *Pseudomonas aeruginosa* [57]. При стимуляции горьких рецепторов вкуса на силированных клетках возникает последующий ответ антимикробного оксида азота, что приводит к непосредственному уничтожению бактерий и увеличению частоты биений клеток [58]. При стимуляции отдельной группы горьких рецепторов вкуса на отдельных хемосенсорных клетках, другом типе клеток дыхательных путей, высвобождаются антимикробные пептиды [59]. Генетические особенности горьких рецепторов вкуса разнообразны, и определенные генетические полиморфизмы коррелируют с интравитальной



антимикробной активностью синоназального эпителия [56]. Это имеет клиническое значение; пациенты с нефункциональным полиморфизмом в определенном рецепторе вкуса, T2R38, имеют худшие результаты после функционально-эндоскопической синусной хирургии и требуют более интенсивного вмешательства [60]. Кроме того, образцы синоназальных тканей у пациентов с нефункциональными полиморфизмами показывают увеличенное образование бактериальных биопленок [61]. Некоторые исследования *in vitro* также показывают, что гиперактивация горьких рецепторов вкуса может быть вредной и потенциально провоспалительной, так как культуры синоназальных клеток, полученные от пациентов с CRSwNP, имеют повышенную частоту рецидивов заболевания после синоназальной хирургии.

### **Микробиом**

Микробиом носа считается играющим важную роль в патогенезе ХГС, и несколько исследований показали, что бактериальное разнообразие снижено при заболевании, в то время как общая бактериальная численность повышена [64]. Это свидетельствует о том, что дисбиоз коррелирует с наличием ХГС [65, 66]. Кроме того, Соре и соавторы продемонстрировали определенные классификации микробиоты, которые коррелируют с фенотипами пациентов, включая наличие полипов в носу [67]. У выше, чем ожидалось, процента пациентов с CRSwNP обнаруживается колонизация *Staphylococcus aureus* [68], а в тканях заболевших часто обнаруживаются IgE-антитела к энтеротоксинам *S. aureus*. Как *S. aureus*, так и *P. aeruginosa* могут нарушать эпителиальный барьер, способствуя предполагаемым физиологическим механизмам развития CRSwNP. Ухудшающая ситуацию проблема заключается в том, что антимикробные соединения, включая лизоцим, S100-белки и  $\beta$ -дефензины, снижены у пациентов с CRSwNP по сравнению с соответствующими контрольными группами [69]. Это снижение естественной защиты может играть ключевую роль в сдвиге баланса в сторону дисбиоза. Наконец, предлагается альтернативный патогенетический механизм TH2-ориентированного синусита, согласно которому Т-клетки аллергически сенсibilизированы к грибам в окружающей среде, что приводит к аллергическому воспалению, характеризующемуся высоким уровнем TH2 [64].

### **Клиническая эффективность биологических препаратов при астме и хроническом риносинусите**

Как уже упоминалось ранее, блокировка свободного иммуноглобулина Е при помощи омализумаба прерывает воспалительный каскад, связанный с иммуноглобулином Е, на ранней стадии, что приводит к снижению как ранних, так и поздних астматических реакций, улучшению функции легких, контролю астмы и уменьшению числа обострений. Наблюдается более выраженное снижение числа обострений у пациентов с повышенным содержанием FeNO и

периостина, а также повышенным количеством эозинофилов в периферической крови [78, 79, 80, 81, 82]. Клиническое применение омализумаба недавно было расширено для лечения пациентов с устойчивым хроническим риносинуситом с полипами. Фактически, в дополнение к предварительным данным пилотного исследования и опыту применения в реальной практике [83, 84], два фазы 3 исследований с использованием омализумаба [23] продемонстрировали улучшение на -1,08 и -0,89 в оценке степени полипоза носа (NPS) и среднесуточной оценке заложенности носа (NCS), соответственно, с более благоприятными результатами и оценками тяжести симптомов со стороны пациентов. Лечение также способно улучшить результаты теста на оценку состояния синусов (SNOT)-22 и общее влияние на качество жизни пациентов (QoL) [23].

Непосредственные и косвенные антиэозинофильные стратегии на основе меполизумаба, реслизумаба и бенрелизумаба показаны у астматических пациентов с эозинофильным фенотипом [65, 66, 67]. Меполизумаб и реслизумаб снижают частоту обострений, улучшают функцию легких, уменьшают использование оральных глюкокортикостероидов и демонстрируют лучшие результаты у пациентов с тяжелой поздней формой астмы и хроническим риносинуситом с полипами [65, 85, 86, 87]. Бенрелизумаб быстро снижает количество циркулирующих эозинофилов и является высокоэффективным у пациентов с высокой частотой обострений, плохой функцией легких, применением оральных глюкокортикостероидов, хроническим риносинуситом с полипами и диагнозом взрослой астмы [65, 66]. Что касается хронического риносинусита с полипами, из группы моноклональных антител, направленных против эозинофилов, положительные результаты в терминах улучшения назальных симптомов наблюдаются у меполизумаба [24], в то время как клиническое исследование с бенрелизумабом все еще продолжается.

Последнее одобренное моноклональное антитело, дюпилумаб, показало значительное снижение частоты тяжелых обострений астмы и использования оральных глюкокортикостероидов путем улучшения функции легких. Наибольшая польза от лечения наблюдается у пациентов с высоким содержанием эозинофилов в периферической крови и уровнями FeNO [88, 89]. Следует отметить, что дюпилумаб был первым биологическим препаратом, одобренным для лечения хронического риносинусита с полипами. Фактически, у взрослых пациентов с тяжелым хроническим риносинуситом с полипами, включенных в два исследования [22], дюпилумаб снизил размер полипов, радиологическую плотность околоносовых пазух и тяжесть симптомов. Средняя разница в оценке степени полипоза носа при применении дюпилумаба по

сравнению с плацебо составила -2,06, а разница в заложенности носа составила -0,89 [22, 90]. Что более важно, в первом исследовании дюпилумаб также улучшил показатели компьютерной томографии Лунда-Маккея (-7,44) [22].

**Астма и хронический риносинусит могут проявлять различные клинические результаты в ответ на биологическое лечение.**

Помимо демонстрации эффективности биологических препаратов, нацеленных на воспаление типа 2, клинические исследования астмы и исследования в реальной жизни подчеркивают различные реакции на лечение [25, 26]. Наличие различных реакций проявляется, например, в отношении сокращения приема оральных глюкокортикостероидов (ОГКС). Фактически, некоторая часть пациентов полностью прекращает прием ОГКС, тогда как другие только снижают дозу ОГКС или должны поддерживать исходную дозу ОГКС, использованную до начала биологического лечения [66, 85, 91, 92]. Подобные соображения могут быть сделаны, если рассмотреть вариабельность клинических результатов у подвергнутых лечению пациентов. Фактически, в то время как некоторые пациенты испытывали обострения, включая тяжелые, другие оставались без обострений на протяжении всего лечения. Реакция на лечение астмы и назальных симптомов также может различаться в зависимости от применяемых биологических препаратов из-за различий в целях, дозировке, интервале введения и изначальных характеристиках пациентов, таких как индекс массы тела (ИМТ) и сопутствующие заболевания. Было доказано, что стратегии, основанные на антагонизме IL-5/IL-5R $\alpha$  и омализумабе, более эффективны у пациентов с высоким содержанием эозинофилов в крови и у тех, кто принимает поддерживающую дозу ОГКС [66, 81, 93]. Подобные данные были наблюдаемы и в отношении дюпилумаба, включая исходные уровни FeNO и дозу ОГКС [92, 94]. Следует подчеркнуть, что клинический ответ может изменяться в течение лечения по-разному для контроля астмы и хронического риносинусита.

Остается множество вопросов, касающихся реагирующих и нереагирующих пациентов, предикторов ответа и остаточного заболевания после блокирования путей типа 2. Например, астма и хронический риносинусит могут сопутствовать, но иметь различную степень тяжести, поэтому эффективность может быть достигнута неодинаково. В клинической практике часто бывает так, что пациенты достигают хорошего клинического ответа на симптомы астмы, но не на хронический риносинусит, как отмечается в некоторых небольших сериях случаев [95]. Более того, у отдельных пациентов биологические механизмы, лежащие в основе астмы и хронического риносинусита, могут быть лишь частично сходными, не только в терминах тяжести, но и в терминах клеточных и молекулярных "актеров", вызывающих воспалительный процесс. Как упоминалось выше, накопление эозинофилов является характерным признаком



болезни типа 2, но не всегда отвечает за полноценный воспалительный процесс, включая ремоделирование в разных отделах. Прямое или косвенное воздействие на эозинофилы может привести к частичному и/или переменному улучшению клинических симптомов [96]. Введенная доза биологического препарата также может быть еще одним потенциальным фактором, влияющим на клинические эффекты, ввиду переменной способности достижения более высокой концентрации на уровне тканей. Фактически, в клиническом исследовании с применением 750 мг меполизумаба внутривенно значительно снижалась потребность в полипэктомии, и наблюдалось значительное снижение эндоскопического NPS [97, 98]. Эта гипотеза поддерживается работой Мукхерджи и др. [99], которые продемонстрировали улучшенный ответ на массовый антагонист IL-5 резлизумаб у пациентов, у которых сохранялась эозинофилия мокроты несмотря на лечение меполизумабом. С другой стороны, у значительной доли пациентов с эозинофильной грануломатозой с полиангиитом, получавших субкатанеально 100 мг меполизумаба (в то время как рекомендованная доза для таких пациентов составляет 300 мг), наблюдалась клинически значимая разница в показателе SNOT22 [100].

Индивидуальные различия в фармакокинетике и получаемых уровнях препарата в плазме также являются дополнительными факторами, влияющими на результаты, как это было показано в других хронических иммуномедиированных заболеваниях, в которых широко используются моноклональные антитела [101, 102]. Фармакокинетика моноклональных антител характеризуется низким распределением внеклеточных отделов из-за их большого молекулярного размера и долгого периода полувыведения [102]. Скорость и степень абсорбции могут различаться между моноклональными антителами и у разных пациентов для одного и того же моноклонального антитела. Это открывает возможность того, что у некоторых пациентов с высоким ИМТ стандартная доза может быть недостаточной для снижения воспаления дыхательных путей и носа в равной степени.

### **Выводы**

За последние несколько лет роль патогенетических механизмов, активных при бронхиальной астме (БА) и хроническом риносинусите (CRS), была более четко определена, что позволило улучшить знания о потенциальных терапевтических целях. Учитывая значительную долю пациентов, у которых сопутствуют обе эти болезни, и существующую общую клеточную и молекулярную воспалительную сеть, по крайней мере в случае форм, связанных с типом 2, считалось, что с использованием доступных биологических препаратов мы можем достичь эквивалентного терапевтического эффекта как для астмы, так и для ХРС. Хотя это верно для нескольких пациентов, у

существенного числа из них улучшение назальных симптомов менее очевидно, несмотря на достижение удовлетворительного контроля астмы. Еще много вопросов требует ответов, в частности относительно различных воспалительных последствий в тканях, таких как ремоделирование на бронхиальном и носовом уровнях; различной интенсивности воспалительного процесса или существования двух разных паттернов воспаления на бронхиальном и носовом уровнях (тип 2 и не тип 2); способности биологических препаратов одинаково достигать различных участков тканей. Будущие исследования, сфокусированные на образцах тканей из верхних и нижних дыхательных путей в ответ на биологическое лечение, могут помочь определить взаимосвязь между этими двумя компартментами. Хронический риносинусит (CRS), и особенно CRS с наличием полипов (CRSwNP), является значительно гетерогенным заболеванием, существующим на многомерном спектре воспалительной патологии. Эндотипирование помогает объяснить некоторые различия в клинической картине заболевания, а также в вариантах ответа на терапию и прогнозе. Биомаркеры предоставляют важную информацию для эндотипирования, и, вероятно, панель биомаркеров CRS будет необходима для полной идентификации связанного с полипозом носа статуса TH2 и для руководства правильным лечебным вмешательством. Использование исследований на основе высокопропускной технологии для выявления воспалительных эндотипов на основе геномики и протеомики предоставляет надежду на будущее с более точным диагнозом CRS и индивидуальной медицинской терапией.

Ключевые моменты:

- Хронический риносинусит является сложным заболеванием, существующим на воспалительном спектре между воспалением типа 1 и типа 2.
- Классическое фенотипическое разграничение ХРС на основе наличия или отсутствия воспалительных полипов до сих пор остается одним из лучших индикаторов ответа на медикаментозную и/или хирургическую терапию.
- Появление биологических препаратов в лечении атопических заболеваний и астмы, а также возможность применения топической терапии при синусите, снова привлекли внимание к пониманию патофизиологии развития воспалительных полипов в носу.
- Идентификация ключевых маркеров полипоза позволит лучше стратифицировать эндотипы воспалительных полипов для объективного определения индивидуальных медицинских терапий и отслеживания ответа на медикаментозное и хирургическое лечение.

**Список литературы:**

1. Dustova N.K., Babadjanova G.S., Ikhtiyarova G.A. Pathogenetic reasons for the development of varicose discounts in pregnant women .Centralodiasian.No.2 (2) P 87-96
2. Gagnier J.J., Kienley G., Altman D.G., Moher D., Sox H., Riley D., et al. CARE Recommendations: Developing guidelines for case management based on consensus. *GlobAdvHealthMed*. 2013; 2: 38–43.
3. Ikhtiyarova G.A., Dustova N.K., Babadjanova G.S. Pathogenetic reasons for the development of varicose disease in pregnant women // *Central Asian journal of pediatrics*. -2019.No.2 (2). - C.78- 85
4. Ikhtiyarova G. et al. Criteria For Prediction Of Complications In Pregnant Women With Antenatal Fetal Death // *International Journal of Research*. – 2019. – Т. 6. – №. 01. – P. 694-704.
5. Ikhtiyarova G.A., Dustova N.K., Qayumova G. Diagnostic characteristics of pregnancy in women with antenatal fetal death// *European Journal of Research*. - 2017. - №5(5). - P. 3 - 15.
6. Ikhtiyarova, G. A., Dustova, N. K., Khasanova M. A., Suleymanova G. S., & Davlatov, S. S. (2021). Pathomorphological changes of the placenta in pregnant women infected with coronavirus COVID-19. *International Journal of Pharmaceutical Research*, 13(1), 1935-1942. doi: 10.31838/ijpr/2021.13.01.283
7. Ikhtiyarova, G.A., Tosheva, I.I., Aslonova, M.J., Dustova, N.K. Prenatal rupture of amnion membranes as A risk of development of obstetrics pathologies // *European Journal of Molecular and Clinical Medicine*, 2020, 7(7), стр. 530–535
8. Inoyatov A.Sh., Ikhtiyarova G.A., Musaeva D.M., Karimova G.K. Assessment of the status of pregnant women with diabetes mellitus infected with COVID-19 // *New day in medicine*, 2020, 2(30), P - 102
9. ИХТИЯРОВА Г. А., ДУСТОВА Н. К., КУДРАТОВА Р. Р., БАХРАМОВА С. У. И ХАФИЗОВА Д. Б. (2021). Предкурсовая подготовка женщин с репродуктивной потерей плода в анамнезе. *Анналы Румынского общества клеточной биологии*, 6219-6226.
10. Бахадуровна, Х. Д., и Акмаловна, И. Г. (2022). РОЛЬ МУЛЬТИГЕННОЙ ТРОМБОФИЛИИ У ЖЕНЩИН С НЕБЛАГОПРИЯТНЫМИ ИСХОДАМИ ПОСЛЕ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО ОПЛОДОТВОРЕНИЯ. *Журнал анализа и изобретений ResearchJet*, 3(1), 44-50.
11. Хафизова, Д. Б. (2023). Оценка Роли Генетического Полиморфизма Факторов Системы Гемостаза Гена F3 в Развитии Тромбофилии у Женщин Узбекской Популяции. *AMALIY VA TIBBIYOT FANLARI ILMIY JURNALI*, 2(11), 225-234.
12. Khafizova, D. B. (2023). Assessment of the Role of Genetic Polymorphism of the Hemostatic System Factors of the F3 Gene in the Development of

- Thrombophilia in Women of the Uzbek Population. *Central Asian Journal of Medical and Natural Science*, 4(6), 659-667.
13. Хафизова, Д. Б. (2023). Роль Полиморфизма G/A Гена F7 Фактора В Генезе Неблагополучных ЭКО. *AMALIY VA TIBBIYOT FANLARI ILMIY JURNALI*, 2(12), 127-133.
  14. Хафизова, Д. Б. (2023). ОЦЕНКА ЗНАЧИМОСТИ G/A ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА TNEF7 В РАЗВИТИИ НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ИСХОДА ЭКО У ЖЕНЩИН С ТРОМБОФИЛИЕЙ. *Британский медицинский журнал*, 3(2).
  15. Хафизова, Д. Б., & Ихтиярова, Г. А. (2022). Оценка Роли Генетического Полиморфизма Факторов Системы Гемостаза Гена F3 В Развитии Тромбофилии У Женщин Узбекской Популяции. *AMALIY VA TIBBIYOT FANLARI ILMIY JURNALI*, 1(5), 20-28.
  16. Аслонова, М. Ж., Ихтиярова, Г. А., Хафизова, Д. Б., & Мирзоева, М. Р. (2018). МИКРОБИОЛОГИЧЕСКАЯ И ГОРМОНАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ФОРМИРОВАНИЯ НЕРАЗВИВАЮЩЕЙСЯ БЕРЕМЕННОСТИ. In *ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ И ПРАКТИЧЕСКИЕ ВОПРОСЫ ИММУНОЛОГИИ И ИНФЕКТОЛОГИИ* (pp. 9-15).
  17. Ихтиярова, Г. А., Курбанова, З. Ш., & Хафизова, Д. Б. ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ В СИСТЕМЕ МАТЬ-ПЛАЦЕНТА-ПЛОД ПРИ АНТЕНАТАЛЬНОЙ ГИБЕЛИ ПЛОДА.
  18. Dustova N.K. Hypertension and pregnancy // *News of Dermatovenereology and Reproductive Health*. 2014.Vol.2. P. 86.
  19. Dustova N.K. Features of the course of pregnancy and its outcome depending on the severity of preeclampsia // *Problems of Biology and Medicine*, 2012.Vol. 1.P. 129.
  20. Ikhtiyarova G.A., Khaibullina Z.R., Suleimanova G.G. Study of the effects of ultra-low doses of antioxidants on the lipid component of brain cells in experimental perinatal hypoxia // *News of Dermatovenereology and Reproductive Health*. - 2019. - No. 3 - 4. - С. 4 - 7.
  21. Ikhtiyarova G.A., *Dobrokhotova Yu.E., Matrizaeva G.Zh., Aslonova M.Zh.*- Features of a current pregnancy and delivery in pregnant women with varicose // *Tibbiyotda yangi kun*. - 2020. -S. 474-481.
  22. Ikhtiyarova G.A., Khodzhaeva N.B., Kosimova N.I. Etiology of varicose veins of the small pelvis during pregnancy // *Problems of Biology and Medicine*. Samarkand. 2012 No. 1 (68) .- P.154-155
  23. Kirienko A.I., Bogachev V.Yu., Prokubovsky V.I. Varicose veins of the small pelvis. *Phlebology*. // Ed. V.S. Saveliev. Moscow. Medicine 2015; - S. 246.

24. Mukhiddinovna, I. M. (2022). Effects of chronic consumption of energy drinks on liver and kidney of experimental rats. *International Journal of Philosophical Studies and Social Sciences*, 2(4), 6-11.
25. Mukhiddinovna, I. M. (2022). EFFECTS OF CHRONIC CONSUMPTION OF ENERGY DRINKS ON LIVER AND KIDNEY OF EXPERIMENTAL RATS. *International Journal of Philosophical Studies and Social Sciences*, 2(4), 6-11.
26. Muxiddinovna, I. M. (2022). Impact of energy drinks and their combination with alcohol to the rats metabolism. *Gospodarka i Innowacje.*, 22, 544-549.
27. Muxiddinovna, I. M. (2022). IMPACT OF ENERGY DRINKS AND THEIR COMBINATION WITH ALCOHOL TO THE RATS METOBOLISM. *Gospodarka i Innowacje.*, 22, 544-549.
28. Muxiddinovna, I. M. (2022). Effects of Energy Drinks on Biochemical and Sperm Parameters in Albino Rats. *Central Asian Journal of Medical and Natural Science*, 3(3), 126-131.
29. Muxiddinovna, I. M. (2022). Demage of Energy Drinks on the Spermatogenesis of Male Rat's. *Research Journal of Trauma and Disability Studies*, 1(9), 111-118.
30. Muxiddinovna, I. M. (2022). Effects of Energy Drinks on Biochemical and Sperm Parameters in Albino Rats. *Central Asian Journal of Medical and Natural Science*, 3(3), 126-131.
31. Muxiddinovna, I. M. (2022). Impact of energy drinks and their combination with alcohol to the rats metabolism. *Gospodarka i Innowacje.*, 22, 544-549.
32. Muxiddinovna, I. M. (2022). Ameliorative effect of Omega-3 on energy drinks-induced pancreatic toxicity in adult male albino rats. *International Journal of Health Systems and Medical Sciences*, 1(5), 13-18.
33. Muxiddinovna, I. M., & Sobirovna, A. Z. (2022). Pregnancy with Twins with Preeclampsia. *Central Asian Journal of Literature, Philosophy and Culture*, 3(11), 212-221.
34. Muxiddinovna, I. M., & Sobirovna, A. Z. (2022). Anemia Iron Deficiency in Pregnancy. *Central Asian Journal of Literature, Philosophy and Culture*, 3(11), 191-199.
35. Mukhiddinovna, I. M. (2022). ENERGY DRINKS MAY AFFECT THE OVARIAN RESERVE AND SERUM ANTI-MULLERIAN HORMONE LEVELS IN A RAT MODEL. *BARQARORLIK VA YETAKCHI TADQIQOTLAR ONLAYN ILMIY JURNALI*, 2(12), 626-632.
36. Mukhiddinovna, I. M. (2023). High Caffeine Exposure Increases Ovarian Estradiol Production in Immature Rats. *JOURNAL OF HEALTHCARE AND LIFE-SCIENCE RESEARCH*, 2(3), 8-11.



37. Mukhiddinovna, I. M. (2023). Energy Fluids May Affect the Ovarian Reserve and Serum Anti-Mullerian Hormone Level. *Scholastic: Journal of Natural and Medical Education*, 2(5), 358-364.
38. Mukhiddinovna, I. M. (2022). ENERGY DRINKS MAY AFFECT THE OVARIAN RESERVE AND SERUM ANTI-MULLERIAN HORMONE LEVELS IN A RAT MODEL. *BARQARORLIK VA YETAKCHI TADQIQOTLAR ONLAYN ILMIY JURNALI*, 2(12), 626-632.
39. Ismatova, M. M. (2023). Energy Drinks May Affect the Ovarium. *American Journal of Pediatric Medicine and Health Sciences (2993-2149)*, 1(8), 34-38.
40. Suratovna, S. S., & Muxiddinovna, I. M. (2023). Genetic Polymorphisms in Interleukin-1 $\beta$  (Rs1143634) and Interleukin-8 (Rs4073) Are Associated With Survival after Resection of Intrahepatic Cholangiocarcinoma. *American Journal of Pediatric Medicine and Health Sciences (2993-2149)*, 1(8), 39-46.
41. Ismatova, M. M. (2023). Energy Drinks May Affect the Ovarium. *American Journal of Pediatric Medicine and Health Sciences (2993-2149)*, 1(8), 34-38.
42. Mukhiddinovna, I. M. (2022). ENERGY DRINKS MAY AFFECT THE OVARIAN RESERVE AND SERUM ANTI-MULLERIAN HORMONE LEVELS IN A RAT MODEL. *BARQARORLIK VA YETAKCHI TADQIQOTLAR ONLAYN ILMIY JURNALI*, 2(12), 626-632.
43. Mukhiddinovna, I. M. (2023). Energy Fluids May Affect the Ovarian Reserve and Serum Anti-Mullerian Hormone Level. *Scholastic: Journal of Natural and Medical Education*, 2(5), 358-364.
44. Muxiddinovna, I. M. (2024). GENETIC POLYMORPHISMS IN INTERLEUKIN-1B (RS1143634) AND INTERLEUKIN-8 (RS4073) ARE ASSOCIATED WITH SURVIVAL AFTER RESECTION OF INTRAHEPATIC CHOLANGIOCARCINOMA. *ОБРАЗОВАНИЕ НАУКА И ИННОВАЦИОННЫЕ ИДЕИ В МИРЕ*, 38(6), 101-115.
45. Исмадова, М. М. (2024). ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ВЕГЕТАТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ У БЕРЕМЕННЫХ ПЕРЕНЕСШИХ COVID-19. *ОБРАЗОВАНИЕ НАУКА И ИННОВАЦИОННЫЕ ИДЕИ В МИРЕ*, 38(6), 161-174.
46. Исмадова, М. М. (2024). ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ДЕПРЕССИВНЫХ НАРУШЕНИЙ У БЕРЕМЕННЫХ И РОДИЛЬНИЦ ПОСЛЕ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ. *Journal of new century innovations*, 46(1), 140-151.
47. Muxiddinovna, I. M. (2024). GENETIC POLYMORPHISMS IN INTERLEUKIN-1B (RS1143634) AND INTERLEUKIN-8 (RS4073) ARE ASSOCIATED WITH SURVIVAL AFTER RESECTION OF

- INTRANEPTIC CHOLANGIOCARCINOMA. *ОБРАЗОВАНИЕ НАУКА И ИННОВАЦИОННЫЕ ИДЕИ В МИРЕ*, 38(6), 101-115.
48. Muxiddinova, I. M. (2024). GENETIC POLYMORPHISMS IN INTERLEUKIN-1B (RS1143634) AND INTERLEUKIN-8 (RS4073) ARE ASSOCIATED WITH SURVIVAL AFTER RESECTION OF INTRANEPTIC CHOLANGIOCARCINOMA. *ОБРАЗОВАНИЕ НАУКА И ИННОВАЦИОННЫЕ ИДЕИ В МИРЕ*, 38(6), 101-115.
49. Исмадова, М. М. (2024). ПОСЛЕРОДОВЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ. *Journal of new century innovations*, 46(1), 152-159.
50. Исмадова, М. М. (2024). ПОСЛЕРОДОВЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ. *Journal of new century innovations*, 46(1), 152-159.
51. Исмадова, М. М. (2024). ВЕГЕТАТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ У БЕРЕМЕННЫХ ПЕРЕНЕСШИХ COVID-19. *Journal of new century innovations*, 46(1), 129-132.
52. Ismatova, M. M. (2024). PROBLEMS OF LATE POSTPARTUM COMPLICATIONS AND ITS CORRECTION. *Journal of new century innovations*, 46(1), 160-167.
53. Ихтиярова, Г. А., & Розикова, Д. К. (2023). МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ У БЕРЕМЕННЫХ С РЕПРОДУКТИВНЫМИ ПОТЕРЯМИ В АНАМНЕЗЕ. *Finland International Scientific Journal of Education, Social Science & Humanities*, 11(4), 1002-1008.
54. Розикова, Д. К., & Ихтиярова, Г. А. (2023). THE STRUCTURE OF REPRODUCTIVE LOSSES IN UZBEK WOMEN. *ЖУРНАЛ РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВЬЯ И УРО-НЕФРОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ*, 4(4).
55. Rozikova, D. K. (2023). THE IMPACT OF SUBCHORIONIC HEMATOMA ON THE FINAL RESULT OF PREGNANCIES IN INDIVIDUALS EXPERIENCING THREATENED ABORTION. *GOLDEN BRAIN*, 1(28), 57–62.
56. Rozikova Dildora Kodirovna. (2023). The Pattern of Reproductive Losese among Women in Uzbekistan's Population. *American Journal of Pediatric Medicine and Health Sciences* (2993-2149), 1(8), 52–60.
57. Kodirovna, R. D. (2023). The Effects of Subchorionic Hematoma on Pregnancy Outcome in Patients with Threatened Abortion. *Best Journal of Innovation in Science, Research and Development*, 2(10), 121–124.

58. Ikhtiyarova, G. A., Dustova, N. K., & Qayumova, G. (2017). Diagnostic characteristics of pregnancy in women with antenatal fetal death. *European Journal of Research*, (5), 5.
59. Kayumova, G. M., & Nutfilloyevich, K. K. (2023). CAUSE OF PERINATAL LOSS WITH PREMATURE RUPTURE OF AMNIOTIC FLUID IN WOMEN WITH ANEMIA. *AMALIY VA TIBBIYOT FANLARI ILMIIY JURNALI*, 2(11), 131-136.
60. Kayumova, G. M., & Dustova, N. K. (2023). Significance of the femoflor test in assessing the state of vaginal microbiocenosis in preterm vaginal discharge. Problems and scientific solutions. In *International conference: problems and scientific solutions. Abstracts of viii international scientific and practical conference* (Vol. 2, No. 2, pp. 150-153).
61. Каюмова, Г. М., Мухторова, Ю. М., & Хамроев, Х. Н. (2022). Определить особенности течения беременности и родов при дородовом излитии околоплодных вод. *Scientific and innovative therapy. Научный журнал по научный и инновационный терапии*, 58-59.
62. Kayumova, G. M., & Dustova, N. K. (2023). ASSESSMENT OF THE STATE OF THE GENITAL TRACT MICROBIOCENOSIS IN PREGNANT WOMEN WITH PREMATURE RUPTURE OF THE MEMBRANES USING THE FEMOFLOR TEST. *Modern Scientific Research International Scientific Journal*, 1(1), 70-72.
63. Valeryevna, S. L., Mukhtorovna, K. G., & Kobyllovna, E. S. (2019). Premature Birth In A Modern Aspect. *International Journal of Bio-Science and Bio-Technology*, 11(10), 31-37.
64. Саркисова, Л. В., Каюмова, Г. М., & Умидова, Н. Н. (2018). Морфологические изменения фетоплацентарного комплекса при герпетической инфекции. *Тиббиётда янги кун*, 188-191.
65. Каюмова, Г. М., Саркисова, Л. В., & Умидова, Н. Н. (2018). Современные взгляды на проблему преждевременных родов. *Тиббиётда янги кун*, 183-185.
66. Каюмова, Г. М., Хамроев, Х. Н., & Ихтиярова, Г. А. (2021). *Причины риска развития преждевременных родов в период пандемии организм и среда жизни к 207-летию со дня рождения Карла Францевича Рулье: сборник материалов IV-ой Международной научнопрактической конференции (Кемерово, 26 февраля 2021 г.)*. ISBN 978-5-8151-0158-6.139-148.
67. Саркисова, Л. В., Каюмова, Г. М., & Бафаева, Н. Т. (2019). Причины преждевременных родов и пути их решения. *Биология ва тиббиёт муаммолари*, 115(4), 2.

68. Kayumova, G. M., & Dustova, N. K. (2023). Significance of the femoflor test in assessing the state of vaginal microbiocenosis in preterm vaginal discharge. Problems and scientific solutions. In *International conference: problems and scientific solutions. Abstracts of viii international scientific and practical conference* (Vol. 2, No. 2, pp. 150-153).
69. KAYUMOVA, G., & DUSTOVA, N. (2023). *Features of the hormonal background with premature surge of amniotic fluid. Of the international scientific and practical conference of young scientists «Science and youth: conference on the quality of medical care and health literacy» Ministry of healthcare of the republic of kazakhstan kazakhstan's medical university «KSPH»*. ISBN 978-601-305-519-0.29-30.
70. Қаюмова, Г. М. НК Дўстова.(2023). Muddatdan oldin qog'onoq suvining ketishida xavf omillarning ta'sirini baholash. *Журнал гуманитарных и естественных наук*, 2(07), 11-18.
71. Каюмова, Г. М., & Мухторова, Ю. М. (2022). Пороговые значения антител к эстрадиолу, прогестерону и бензо [а] пирену как факторы риска преждевременного излития околоплодных вод при недоношенной беременности. *Scientific and innovative therapy. Научный журнал по научный и инновационный терапии*, 59-60.
72. Каюмова, Г. М., Мухторова, Ю. М., & Хамроев, Х. Н. (2022). Причина преждевременных родов. *Scientific and innovative therapy. Научный журнал по научный и инновационный терапии*, 57-58.
73. Sarkisova, L. V., & Kayumova, G. M. (2019). Exodus of premature birth. *Тиббиётда янги кун*, 1(25), 155-159.
74. Саркисова, Л. В., & Каюмова, Г. М. (2018). Перинатальный риск и исход преждевременных родов. *Проблемы медицины и биологии*, 169-175.
75. Каюмова, Г. М., Саркисова, Л. В., & Рахматуллаева, М. М. (2018). Особенности состояния плаценты при преждевременных родах. In *Республиканской научно практической конференции «Актуальные вопросы охраны здоровья матери и ребенка, достижения и перспективы* (pp. 57-59).
76. Каюмова, Г. М., Саркисова, Л. В., & Саъдуллаева, Л. Э. (2018). Показатели центральной гемодинамики и маточно-фетоплацентарного кровотока при недонашивании беременности. In *Республиканской научно практической конференции «Актуальные вопросы охраны здоровья матери и ребенка, достижения и перспективы* (pp. 56-57).
77. Саркисова, Л., Каюмова, Г., & Рузиева, Д. (2019). Современные тренды преждевременных родов. *Журнал вестник врача*, 1(4), 110-114.

78. Каюмова, Г. М., & Ихтиярова, Г. А. (2021). Причина перинатальных потер при преждевременных родов у женщин с анемией.(2021). In *Материалы республиканской научно-практической онлайн конференции. «Актуальные проблемы современной медицины в условиях эпидемии»* (pp. 76-7).
79. Kayumova, G. M., Khamroyev, X. N., & Ixtiyarova, G. A. (2021). Morphological features of placental changes in preterm labor. *Тиббиётда янги кун*, 3(35/1), 104-107.
80. Khamroyev XN, Q. G. (2021). Improving the results of treatment of choledocholithiasis in liver diseases.
81. Kayumova, G. M. (2023). TO DETERMINE THE FEATURES OF THE COURSE OF PREGNANCY AND CHILDBIRTH IN WOMEN WITH PRENATAL RUPTURE OF AMNIOTIC FLUID. *AMALIY VA TIBBIYOT FANLARI ILMIY JURNALI*, 2(11), 137-144.
82. Kayumova, G. M. (2023). To Determine the Features Of Pregnancy and Children During Antenature Ruption Of Ambient Fluid. *American Journal of Pediatric Medicine and Health Sciences (2993-2149)*, 1(9), 66-72.
83. Kayumova, G. M. (2023). Features of the Hormonal Background During Premature Relation of Ambitional Fluid. *American Journal of Pediatric Medicine and Health Sciences (2993-2149)*, 1(9), 73-79.
84. Kayumova, G. M. (2023). The Significance Of Anti-Esterogen And Progesterone Antibodies As A Risk Factor In Premature Rupture Of Amniotic Fluid. *American Journal of Pediatric Medicine and Health Sciences (2993-2149)*, 1(9), 58-65.
85. Каюмова, Г. М. (2024). ПЕРИНАТАЛЬНЫЕ ИСХОДЫ ПРИ ДОРОДОВОМ РАЗРЫВЕ ПЛОДНЫХ ОБОЛОЧЕК. *Journal of new century innovations*, 46(1), 242-251.
86. Каюмова, Г. М. (2024). ОПРЕДЕЛИТЬ ФАКТОРЫ РИСКА ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ. *ОБРАЗОВАНИЕ НАУКА И ИННОВАЦИОННЫЕ ИДЕИ В МИРЕ*, 38(6), 228-235.
87. Каюмова, Г. М. (2024). ОСОБЕННОСТИ КАЧЕСТВЕННОГО СОСТАВА МИКРОБИОТА ВЛАГАЛИЩА ПРИ АКТИВНО-ВЫЖИДАТЕЛЬНОЙ ТАКТИКЕ ВЕДЕНИЯ БЕРЕМЕННЫХ С ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫМ ИЗЛИТИЕМ ОКОЛОПЛОДНЫХ ВОД. *Journal of new century innovations*, 46(1), 231-241.
88. Каюмова, Г. М. (2024). ИССЛЕДОВАНИЕ МИКРОБИОТА ВЛАГАЛИЩА ПРИ ДОРОДОВОМ ИЗЛИТИИ ОКОЛОПЛОДНЫХ ВОД. *Journal of new century innovations*, 46(1), 213-221.



89. Каюмова, Г. М. (2024). ИССЛЕДОВАНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КРОВИ У БЕРЕМЕННЫХ С ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫМИ ОКОЛОПЛОДНЫМИ ВОДАМИ. *Journal of new century innovations*, 46(1), 222-230.
90. Kayumova, G. M. (2024). ANTIBACTERIAL THERAPY FOR PRETERMARY AND ANTENATURE RURUSION OF AMBITIONAL FLUID. *Journal of new century innovations*, 46(1), 252-262.
91. Уроков, Ш. Т., & Хамроев, Х. Н. (2019). Influe of diffusion diseases of the liver on the current and forecfst of obstructive jaundice. *Тиббиётда янги кун*, 1, 30.
92. TESHAEV, S. J., TUHSANOVA, N. E., & HAMRAEV, K. N. (2020). Influence of environmental factors on the morphometric parameters of the small intestine of rats in postnatal ontogenesis. *International Journal of Pharmaceutical Research (09752366)*, 12(3).
93. Хамроев, Х. Н. (2022). Toxic liver damage in acute phase of ethanol intoxication and its experimental correction with chelate zinc compound. *European journal of modern medicine and practice*, 2, 2.
94. Khamroev, B. S. (2022). RESULTS OF TREATMENT OF PATIENTS WITH BLEEDING OF THE STOMACH AND 12 DUO FROM NON-STEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS-INDUCED OENP. *Journal of Pharmaceutical Negative Results*, 1901-1910.
95. Nutfilloyevich, K. K. (2023). STUDY OF NORMAL MORPHOMETRIC PARAMETERS OF THE LIVER. *American Journal of Pediatric Medicine and Health Sciences (2993-2149)*, 1(8), 302-305.
96. Nutfilloyevich, K. K. (2024). NORMAL MORPHOMETRIC PARAMETERS OF THE LIVER OF LABORATORY RATS. *ОБРАЗОВАНИЕ НАУКА И ИННОВАЦИОННЫЕ ИДЕИ В МИРЕ*, 36(3), 104-113.
97. Nutfilloeovich, K. K., & Akhrorovna, K. D. (2024). MORPHOLOGICAL CHANGES IN THE LIVER IN NORMAL AND CHRONIC ALCOHOL POISONING. *ОБРАЗОВАНИЕ НАУКА И ИННОВАЦИОННЫЕ ИДЕИ В МИРЕ*, 36(3), 77-85.
98. Kayumova, G. M., & Hamroyev, X. N. (2023). SIGNIFICANCE OF THE FEMOFLOR TEST IN ASSESSING THE STATE OF VAGINAL MICROBIOCENOSIS IN PRETERM VAGINAL DISCHARGE. *International Journal of Medical Sciences And Clinical Research*, 3(02), 58-63.
99. Хамроев, Х. Н., & Тухсанова, Н. Э. (2022). НОВЫЙ ДЕНЬ В МЕДИЦИНЕ. *НОВЫЙ ДЕНЬ В МЕДИЦИНЕ Учредители: Бухарский государственный медицинский институт, ООО "Новый день в медицине"*, (1), 233-239.

100. Хамроев, Х. Н. (2024). Провести оценку морфологических изменений печени в норме и особенностей характера ее изменений при хронической алкогольной интоксикации. *ОБРАЗОВАНИЕ НАУКА И ИННОВАЦИОННЫЕ ИДЕИ В МИРЕ*, 36(3), 95-3.
101. Хамроев, Х. Н., & Гуксанова, Н. Э. (2021). Characteristic of morphometric parameters of internal organs in experimental chronic alcoholism. *Тиббиётда янги кун*, 2, 34.
102. Хамроев, Х. Н., Хасанова, Д. А., Ганжиев, Ф. Х., & Мусоев, Т. Я. (2023). Шошилиш тиббий ёрдам ташкил қилишнинг долзарб муаммолари: Политравма ва ўткир юрак-қон томир касалликларига ёрдам кўрсатиш масалалари. *XVIII Республика илмий-амалий анжумани*, 12.
103. Хамроев, Х. Н., & Хасанова, Д. А. (2023). Жигар морфометрик кўрсаткичларининг меъёрда ва экспериментал сурункали алкоголизмда қийсий таснифи. *Медицинский журнал Узбекистана | Medical journal of Uzbekistan*, 2.
104. Khamroyev, X. N. (2022). TOXIC LIVER DAMAGE IN ACUTE PHASE OF ETHANOL INTOXICATION AND ITS EXPERIMENTAL CORRECTION WITH CHELATE ZINC COMPOUND. *European Journal of Modern Medicine and Practice*, 2(2), 12-16.
105. Khamroyev, X. N. (2022). The morphofunctional changes in internal organs during alcohol intoxication. *EUROPEAN JOURNAL OF MODERN MEDICINE AND PRACTICE*, 2(2), 9-11.
106. Khamroyev, X. N. (2022). TOXIC LIVER DAMAGE IN ACUTE PHASE OF ETHANOL INTOXICATION AND ITS EXPERIMENTAL CORRECTION WITH CHELATE ZINC COMPOUND. *European Journal of Modern Medicine and Practice*, 2(2), 12-16.
107. Khamroyev, X. N. (2022). The morphofunctional changes in internal organs during alcohol intoxication. *EUROPEAN JOURNAL OF MODERN MEDICINE AND PRACTICE*, 2(2), 9-11.
108. Латипов, И. И., & Хамроев, Х. Н. (2023). Улучшение Результат Диагностики Ультразвуковой Допплерографии Синдрома Хронической Абдоминальной Ишемии. *Central Asian Journal of Medical and Natural Science*, 4(4), 522-525.
109. Хамроев, Х. Н., & Уроков, Ш. Т. (2019). ВЛИЯНИЕ ДИФФУЗНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПЕЧЕНИ НА ТЕЧЕНИЕ И ПРОГНОЗ МЕХАНИЧЕСКОЙ ЖЕЛТУХИ. *Новый день в медицине*, (3), 275-278.
110. Хамроев, Х. Н., & Ганжиев, Ф. Х. (2023). Динамика структурно-функциональных нарушение печени крыс при экспериментальном алкоколние циррозе. *Pr oblems of modern surgery*, 6.

111. Уроков, Ш. Т., & Хамроев, Х. Н. (2018). Клинико-диагностические аспекты механической желтухи, сочетающейся с хроническими диффузными заболеваниями печени (обзор литературы). *Достижения науки и образования*, (12 (34)), 56-64.
112. Nutfilloevich, H. K., & Akhrorovna, K. D. (2023). COMPARATIVE CLASSIFICATION OF LIVER MORPHOMETRIC PARAMETERS IN THE LIVER AND IN EXPERIMENTAL CHRONIC ALCOHOLISM. *International Journal of Cognitive Neuroscience and Psychology*, 1(1), 23-29.