

**МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ФОРМИРОВАНИЯ КОНТРАКТУР  
СПАСТИЧЕСКОГО ГЕНЕЗА ПРИ ДЕТСКОМ ЦЕРЕБРАЛЬНОМ ПАРАЛИЧЕ**

<https://doi.org/10.5281/zenodo.13372270>

**Истамов Бахтиёр Комилович**

**Кенжаев Лазиз Рамазонович**

*Бухарский государственный медицинский институт*

**Резюме:** В последние десятилетия результаты многочисленных экспериментальных и клинических исследований показали наличие значительных изменений в спастичных мышцах на различных структурных уровнях и этапах формирования мышечной ткани. В статье детально обсуждаются гистологические, гистохимические, морфологические, биомеханические изменения, выявленные в спастичных мышцах, которые имеют патофизиологическое значение для формирования контрактур по мере роста и развития ребенка с ДЦП: изменение размеров и дифференцировки мышечных волокон; уменьшение эластичности отдельного мышечного волокна и снижение сопротивляемости растяжению пучка волокон; пролиферация внеклеточного матрикса, измененного по структуре и механическим свойствам; изменение экспрессии генов в сухожилиях и мышечной ткани, а также регуляции экспрессии генов, влияющих на состав внеклеточного матрикса; изменение длины и числа саркомеров в миофибриллах спастичных мышц; изменение длины и поперечного сечения целой мышцы.

**Ключевые слова:** детский церебральный паралич; спастичность; контрактура; мышечное волокно; внеклеточный матрикс; саркомер; экспрессия генов.

**MORPHOLOGICAL FEATURES OF THE FORMATION OF CONTRACTURES OF SPASTIC  
GENESIS IN CEREBRAL PALSY**

**Istamov Bakhtiyor Komilovich**

**Kenjayev Laziz Ramazonovich**

*Bukhara State Medical Institute*

**RESUME**

This study describes the histological, morphological, and biomechanical changes in the spastic muscles that play a pathophysiological role in the formation of CP contractions. The authors discuss the changes in the muscle fiber size, differentiation and elastic properties, degrees of the lengthening resistance in the bundles of muscle fibers,

extracellular matrix proliferation, structural and mechanical changes, disturbances in gene expression and regulation in the tendons and muscle tissue, changes in the length and number of sarcomers, as well as the length and cross-section of the whole muscle.

*Therefore, the movement limitations and contractions in CP do not depend on one universal mechanism. It is a combination of different structural changes in the muscles and the failure of the central movement and postural control.*

**Keywords:** *cerebral palsy; spasticity; contracture; muscle fiber; extracellular matrix; sarcomere; gene expression.*

## АКТУАЛЬНОСТЬ

В последние десятилетия результаты многочисленных экспериментальных и клинических исследований показали наличие значительных изменений в спастичных мышцах на различных структурных уровнях и этапах формирования мышечной ткани.

Спастичность — скоростьзависимое увеличение мышечного тонуса и повышение рефлексов на растяжение, являющееся одним из симптомов повреждения верхнего мотонейрона [1]. Причиной данного повреждения могут быть инсульт, опухоли и травмы головного и спинного мозга, нейродегенеративные заболевания, детский церебральный паралич (ДЦП).

ДЦП, будучи результатом непрогрессирующего повреждения развивающегося головного мозга ребенка в перинатальном периоде [2], остается основной неврологической причиной инвалидности у детей [3]. На спастические формы ДЦП приходится более 80 % всех случаев [4]. Традиционно именно раннее появление и персистенцию спастичности при ДЦП рассматривают как одну из ведущих причин нарушения роста и развития опорно-двигательного аппарата, формирования вторичных ортопедических осложнений: контрактур и вывихов в суставах [5]. Сопутствующие спастичности симптомы ДЦП — мышечная слабость, утрата селективного мышечного контроля и реципрокного торможения мышц-антагонистов, перцептивные нарушения — также способствуют усугублению функционального дефицита и ограничению нормальной жизнедеятельности. Большинство методов лечения и реабилитации пациентов с ДЦП (лечебная физкультура и аппаратная физиотерапия, гипсование и ортезирование, невротомия, интратекальное введение баклофена и инъекции ботулинического токсина, пероральные антиспастические препараты и др.) направлены в первую очередь на снижение спастичности и профилактику контрактур [6, 7]. Таким образом, ежегодные усилия и затраты на коррекцию спастичности и ее последствий колоссальны, однако эффективность данных мероприятий по-прежнему неоднозначна, как и неоднозначно понимание истинной роли спастичности в формировании контрактур при ДЦП.

Казалось бы, логичная теория, объясняющая формирование контрактур при ДЦП механизмом «повреждение верхнего мотонейрона → спастичность → ограничение движения в мышце → длительное укорочение мышцы и ее неспособность расти

наравне с костью → контрактура» [8], не находит полного подтверждения в современных клинических исследованиях [9, 10]. Так, даже при успешном устранении спастичности при ДЦП после дорзальной селективной ризотомии ограничение объема движений и контрактуры в суставах ног прогрессирует на протяжении последующих лет наблюдения [11]. Накоплено все больше доказательств того, что не одна лишь спастичность является ключевым фактором формирования и прогрессирования контрактур при ДЦП. Это многоступенчатый процесс, подразумевающий более сложные и противоречивые механизмы вторичных адаптивных изменений в мышцах при повреждении ЦНС и их первичную роль в формировании контрактур [12]. Уточнение данных механизмов необходимо как с точки зрения фундаментального понимания патофизиологических процессов, так и для обоснованного выбора эффективных методов профилактики вторичных деформаций при ДЦП.

Цель: рассмотрение возможные механизмы формирования контрактур и изменения, выявляемые в мышцах на разных структурных уровнях, при спастических формах ДЦП.

На сегодняшний день многие международные эксперты условно разделяют большинство известных изменений в мышцах при ДЦП на три большие группы [10, 12]:

1) гистологические и гистохимические изменения в мышцах (изменения характеристик клеток, типов миоцитов, содержания соединительной ткани, экспрессии генов);

2) морфологические изменения (диаметр миоцита, длина мышечных волокон, длина и поперечное сечение всей мышцы, угол прикрепления мышечных волокон к сухожилию, число и длина саркомеров);

3) биомеханические изменения (нарушения в развитии мышечного усилия, напряжения и момента силы).

Изменения в мышцах при спастичности

Размеры и дифференцировка мышечных волокон

Изучение мышечных биоптатов представляется наиболее логичным способом определения структурных изменений, лежащих в основе формирования контрактур при спастичности, однако методологические и этические аспекты существенно ограничивают использование и интерпретацию результатов данного метода [13]. Результаты большинства подобных работ опираются в первую очередь на оценку структурных изменений в мышцах различных животных моделей и не могут быть безоговорочно перенесены на человека. Результаты, полученные при исследовании прижизненных биоптатов мышц пациентов со спастичностью, ограничены допустимыми размерами изымаемых образцов тканей и спектром изучаемых мышц.

В норме здоровая скелетная мышца при гистологическом исследовании представлена совокупностью плотно упакованных мышечных волокон, образующих

тесно прилежащие друг к другу многоугольники. Повышенная нагрузка на мышцу приводит к гипертрофии мышечных волокон, тогда как отсутствие нагрузки — к атрофии. Таким образом, размер мышечных волокон, как правило, рассматривают в качестве индикатора двигательной активности мышцы. В биоптатах мышц, полученных от пациентов со спастичностью, характерны повышение вариабельности размеров мышечных волокон, большое число «круглых» и «надкушенных», а не многоугольных структур, увеличение объема внеклеточного пространства [14–18]. Однако подобные нарушения не специфичны для спастичности, встречаются при многих других нервно-мышечных патологиях и не дают достаточного представления о степени нагрузки на мышцу и процессах, лежащих в основе формирования контрактуры [19].

Онтогенетически мышечная ткань проходит различные этапы «созревания», в ходе которых эмбриональные и неонатальные формы миозина замещаются «взрослыми», что может занимать весь период детского возраста и раннюю юность [20]. Экспрессия и трансформация миозина подвержены гормональной регуляции и модуляции под действием активности мышцы [21] и различных внешних воздействий, особенно механического растяжения (пластичность скелетных мышц) [10]. Изменения уровня двигательной активности при повреждениях ЦНС и отсутствие нагрузки весом нарушают созревание «взрослых» форм миозина [22].

Число мышечных волокон в двигательной единице, тип миозина в волокне, синтез ацетилхолиновых рецепторов определяются пренатально, в наибольшей степени размерами и активностью иннервирующего их мотонейрона [23, 24]. Раннее повреждение центрального мотонейрона при ДЦП ведет к нарушению процесса дифференцировки мышечных волокон и нервно-мышечной передачи [20, 25]. Таким образом, ребенок с пренатальным повреждением ЦНС может родиться с уже нарушенной дифференцировкой мышечных волокон, структурными аномалиями мышечных веретен и ацетилхолиновых рецепторов. Также у него будут страдать самые первые постнатальные этапы двигательного развития, имеющие определяющее значение с точки зрения перераспределения, возникновения и утраты заложенных нейромышечных взаимосвязей [24, 26]. Так, обследование 21 ребенка, рожденного недоношенным с низкой массой тела и различными повреждениями верхнего мотонейрона, показало постнатальную задержку созревания мышечных волокон [27].

Большинство мышц содержат в своей структуре волокна 1-го (медленные) и 2-го (быстрые) типов, пропорция которых зависит от основной функции мышцы. Так, камбаловидная мышца состоит преимущественно из медленных волокон 1-го типа, обеспечивающих поддержание длительного стабильного мышечного сокращения, необходимого для удержания позы и равновесия, тогда как икроножная мышца включает в себя преимущественно быстрые волокна 2-го типа, необходимые для развития активного быстрого сокращения при беге и ходьбе — эффективного заднего

толчка [28]. Хроническая электрическая стимуляция мышцы может постепенно трансформировать ее в медленный тип [29–31] со всеми соответствующими характеристиками: увеличением числа и плотности распределения капилляров, преобладанием мышечных волокон 1-го типа, повышением выносливости и уменьшением силы. Противоположная модель с хроническим уменьшением нагрузки на мышцу за счет иммобилизации [32, 33], тенотомии [34], искусственной невесомости [35] приводила к уменьшению размеров мышечных волокон и преобладанию в мышце волокон 2-го (быстрого) типа. Таким образом, в эксперименте хроническая избыточная нагрузка на мышцу или, напротив, ее бездействие отражались на структуре и типе мышечных волокон. В исследованиях с использованием биопсии у пациентов со спастичностью было продемонстрировано как увеличение доли волокон 1-го типа в скелетных мышцах [17, 25, 36], так и, напротив, преобладание волокон 2-го типа [37]. Еще ряд исследователей [14–16, 18] не выявили существенного изменения в процентном содержании того или иного типа мышечных волокон на фоне спастичности. Таким образом, так и не существует единого общего представления о том, являются ли гистологические изменения в спастичной мышце отражением ее избыточной или недостаточной активности, а также чрезмерной или недостаточной иннервации. Возможно, подробные противоречия связаны с особенностями проведения и трактовки результатов биопсии на человеческих моделях. Тем не менее полученные данные говорят о том, что структурные изменения в мышцах при спастичности, особенно возникающей при ранних перинатальных поражениях ЦНС, не ограничиваются лишь перестройкой волокон, обусловленной особенностями механической нагрузки на мышцы. Весомый вклад вносят нарушения на ранних (эмбриональных) этапах закладки и созревания нейромоторного аппарата и последующей его онтогенетически заложенной трансформации в условиях нарушенной центральной иннервации.

Изменения механических свойств мышечных волокон и внеклеточного матрикса

Интерес представляют результаты исследования пассивных механических свойств изолированных мышечных волокон и пучков из 5–50 волокон, взятых из спастичных мышц (9 пациентов) и здоровых мышц у лиц без спастичности (21 пациент) [38]. С использованием микротехники авторы сопоставили сопротивляемость растяжению отдельно взятого мышечного волокна и мышечного пучка. Логичным результатом было то, что как спастичные, так и неспастичные пучки мышечных волокон оказывали большее сопротивление растяжению, чем отдельные волокна, взятые из соответствующих мышц. Это объяснялось тем, что пучки волокон содержат внеклеточный матрикс, представленный коллагенами различных типов, а также протеогликанами и гликопротеинами, придающими дополнительное сопротивление, по сравнению с отдельным мышечным волокном. Однако в здоровой мышечной ткани сопротивление растяжению у пучка волокон было в 16 раз больше, чем у отдельного волокна, тогда как в спастичной мышце данный параметр отличался лишь

в 2 раза. Кроме того, несмотря на меньшую растяжимость отдельного спастичного мышечного волокна, по сравнению с неспастичным, пучки спастичных волокон оказались более растяжимыми, чем пучки волокон здоровой мышцы. При гистологическом исследовании срезов данных мышц оказалось, что спастичные мышцы содержат значительно большее количество внеклеточного матрикса. На основании полученных данных авторы пришли к выводу, что, несмотря на то, что спастичные мышцы содержат большее количество внеклеточного матрикса, его «качество» и сопротивление растяжению уступают здоровой мышце. Однако сам характер количественных и качественных изменений в коллагене и других компонентах матрикса при спастичности остается малоизученным.

Как уже было сказано выше, в исследовании R.L. Lieber et al. [38], а также в работе J. Fridén и R.L. Lieber [39] сопротивление растяжению отдельного мышечного волокна спастичной мышцы оказалось выше, чем у волокна здоровой мышцы. Эти результаты позволили предположить, что при наличии спастичности в мышечном волокне происходит нарушение функционирования структур, отвечающих за поддержание длины саркомера в покое и сопротивление растяжению. Одним из наиболее вероятных кандидатов на эту роль считается гигантский белок цитоскелета — титин [40]. В настоящее время не получено прямых доказательств повреждения титина вследствие спастичности, однако косвенные данные позволяют предположить вероятность подобного механизма. Так, известно, что титин существует в различных изоформах в скелетных и сердечной мышцах, что определяет отличия в эластичности данных типов мышц [40]. Также было показано, что изоформы титина в сердечной мышце могут изменяться при ишемии [41]. Подобная трансформация изоформ титина в сочетании со вторичным изменением экспрессии коллагена на фоне ишемии приводит к снижению эластичности сердечной мышцы и формированию вторичной (ишемической) кардиомиопатии. По аналогии с данным процессом не исключена возможность трансформации титина в скелетной мышце на фоне спастичности в менее эластичные изоформы, однако подобное предположение требует экспериментальных подтверждений.

Еще один возможный механизм образования контрактур при ДЦП активно обсуждается в литературе — снижение популяции сателлитных клеток [42, 43].

Таким образом, представленные данные свидетельствуют о том, что спастичная мышца, хоть и состоит из волокон, более «плотных» и нерастяжимых по сравнению со здоровой мышцей, в то же время содержит увеличенное количество внеклеточного матрикса со значительно измененными механическими свойствами. Остается нерешенным вопрос о том, что первично: формирование несостоятельного внеклеточного матрикса и компенсаторная попытка спастичной мышцы уменьшить растяжимость за счет уплотнения отдельных волокон или первичное уплотнение мышечных волокон на фоне спастичности и компенсаторное изменение состава и характеристик внеклеточного матрикса.

**ЭКСПРЕССИЯ ГЕНОВ**

В ряде исследований у пациентов со спастичностью было продемонстрировано изменение экспрессии генов в сухожилиях и мышечной ткани, а также регуляции экспрессии генов, влиявших на состав внеклеточного матрикса [44, 45]. Однако изменения транскрипции генов в исследовании L.R. Smith et al. [45] были выявлены как в мышцах-сгибателях, так и в разгибателях спастичной руки, что свидетельствовало о сходной транскрипционной адаптации мышц-антагонистов, несмотря на преобладание спастичности в мышцах-сгибателях. В более позднем исследовании L.R. Smith et al. [46] в биоптатах икроножных и полусухожильной/полуперепончатой мышц пациентов с ДЦП была подтверждена измененная транскрипция генов (по сравнению с биоптатами здоровых лиц), большинство из которых отвечало за повышенную продукцию внеклеточного матрикса, снижение метаболизма и активности убиквитинлигазы в мышцах. Увеличение продукции внеклеточного матрикса коррелировало со степенью нарушения растяжимости соответствующих мышечных волокон [46].

Таким образом, несмотря на наличие большого количества вопросов и противоречий относительно изменения регуляции экспрессии генов в спастичных мышцах, большинство выявленных при ДЦП изменений касалось повышения синтеза белков внеклеточного матрикса и/или снижения метаболизма мышечной ткани.

**СОДЕРЖАНИЕ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ**

Помимо изменения формы и типов мышечных волокон, еще одним механизмом образования контрактур на фоне длительно существующей спастичности при ДЦП обычно считали накопление волокон соединительной ткани в мышцах, а также ретракцию соединительной ткани суставных капсул [14, 18]. Ряд исследований показал значимую корреляцию между клинически оцениваемым уровнем спастичности и количеством коллагена в мышечных биоптатах [18]. И, напротив, в работах A. Marbini et al. [36], M. Ito et al. [17], L. Romanini et al. [15] биоптаты спастичных мышц содержали нормальное количество соединительной ткани. В работах J. Fridén и R.L. Lieber [39], J. Rose et al. [16] также около половины биоптатов из мышц, задействованных в «статических и динамических» контрактурах, были расценены как «нормальные» или имеющие минимальные отклонения. В свою очередь, M. de Bruin et al. [47] было описано увеличение содержания соединительной ткани по ходу сосудов и нервов внутри спастичных мышц и отсутствие подобных изменений в других частях мышц, что трактовалось авторами как компенсаторная реакция на увеличение нагрузки на данные структуры при спастичности.

**ИЗМЕНЕНИЕ ДЛИНЫ САРКОМЕРОВ**

Развитие максимального напряжения в мышце зависит от оптимального перекрытия фибрилл актина и миозина, то есть связано с повторяющимся числом саркомеров и их длиной [13, 28]. Рост мышечных волокон обусловлен добавлением

новых саркомеров в ответ на растяжение, нагрузку и рост прилежащих костей [48]. В исследовании R.L. Lieber и J. Fridén [49] во время хирургического вмешательства была оценена длина мышечных волокон и саркомеров в мышце — локтевом сгибателе кисти (FCU) у 6 пациентов с выраженной сгибательной контрактурой кисти на фоне спастичности и у 12 пациентов с повреждением лучевого нерва и нормальной иннервацией FCU [49]. При полном сгибании в лучезапястном суставе длина саркомеров в спастичных мышцах существенно превышала длину саркомеров в группе контроля ( $3,48 \pm 0,44$  против  $2,41 \pm 0,31$  микрона), тогда как длина волокон была сопоставима в двух группах. Объяснением подобного результата могли быть либо непропорциональный рост мышцы по сравнению с костью (неспособностью спастичной мышцы добавлять новые саркомеры в процессе роста), либо утрата части саркомеров на фоне повреждения ЦНС [49, 50]. Так или иначе, увеличение длины саркомеров приводит к уменьшению площади перекрытия фибрилл актина и миозина и снижению развиваемого мышцей усилия до 40 % от нормы, что может быть одним из возможных механизмов уменьшения мышечной силы и активности у пациентов с ДЦП и, как следствие, формирования контрактур.

### **ИЗМЕНЕНИЕ ПОПЕРЕЧНОГО СЕЧЕНИЯ И ДЛИНЫ ВСЕЙ МЫШЦЫ**

Площадь поперечного сечения мышцы и угол прикрепления мышечных волокон к сухожилию — параметры, значимо влияющие на мышечную силу. Угол прикрепления мышечных волокон и сила, развиваемая на единицу площади поперечного сечения мышцы, увеличиваются с возрастом и достигают своего максимального значения вскоре после завершения полового созревания [51]. В связи с этим в исследованиях с использованием биоптатов спастичных мышц возраст пациентов может оказывать значимое влияние на результаты и их интерпретацию. В исследовании G. Elder et al. с хорошо подобранной группой контроля было выявлено уменьшение площади поперечного сечения мышц ног у пациентов с ДЦП и снижение силы развиваемого мышечного усилия на единицу площади поперечного сечения мышцы [52]. A. Marbini et al. также продемонстрировали гипотрофию и уменьшение площади поперечного сечения мышц-аддукторов и трехглавой мышцы голени, а также уменьшение угла прикрепления мышечных волокон к сухожилию у пациентов с ДЦП [36]. Кроме того, у недоношенных пациентов с ДЦП может не успеть сформироваться достаточное количество мышечных волокон [53], что может привести к еще большему снижению развиваемого мышечного усилия.

Однако использование изолированного параметра поперечного размера мышцы в качестве прогностического фактора снижения мышечной силы выглядит слишком оптимистичным в случае ДЦП. В наблюдении D. Damiano et al. были сопоставлены толщина четырехглавой и латеральной широкой мышцы бедра с силой произвольного разгибания колена у пациентов с ДЦП и подобранной по возрасту группы контроля [54]. В результате толщина мышцы значимо влияла на силу развиваемого мышечного усилия у здоровых детей и вносила лишь небольшой вклад



в активное движение у пациентов с ДЦП наряду с такими факторами, как дефицит произвольного контроля и наличие патологической рефлексорной активности. Кроме того, как и в случае с другими аспектами изменений в мышцах пациентов с ДЦП, остается нерешенным вопрос: что первично — уменьшение объема мышц и связанное с этим снижение мышечной силы или снижение двигательной активности в силу повреждения ЦНС и вызванная этим гипотрофия мышц? Так или иначе, измерение толщины мышц у каждого конкретного пациента с ДЦП может быть использовано как инструмент оценки результатов физических тренировок и реабилитации.

Изменения длины всей мышцы при спастичности включают в себя как укорочение брюшка самой мышцы (на 10 % для медиальной головки икроножной мышцы — в исследовании на 15 пациентах с ДЦП препубертатного возраста), так и удлинение сухожилия [55]. Укороченная мышечная часть содержит меньшее число саркомеров, что приводит к снижению развиваемого усилия, тогда как удлиненная сухожильная часть влияет на биомеханику движений. Известно, что скелетные мышцы способны развивать максимальное усилие при определенной исходной длине [28]. Укорочение мышцы в результате спастичности и вышеописанных структурных изменений, равно как и удлинение сухожильно-мышечного комплекса за счет перерастяжения/избыточного хирургического удлинения сухожилия, ведет к неоптимальным стартовым условиям для развития мышечного усилия. Укорочение спастичной мышцы и вынужденное положение конечности приводит к перерастяжению мышц-антагонистов и прогрессированию их биомеханической несостоятельности.

Таким образом, изменение длины как спастичных мышц, так и их антагонистов, нарушение их биомеханического баланса в сочетании с проявлениями патологических рефлексов, синкинезий вызывают прогрессирующее ограничение объема движения, появление и усугубление контрактур.

### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Несмотря на то что при ДЦП первопричина двигательных нарушений и вторичных ортопедических осложнений заключается в раннем повреждении центральной нервной системы, результаты многочисленных экспериментальных и клинических исследований показывают наличие значительных изменений в спастичных мышцах на различных структурных уровнях и этапах формирования мышечной ткани. К основным изменениям в спастичной мышце можно отнести:

- изменение размеров и дифференцировки мышечных волокон;
- уменьшение эластичности отдельного мышечного волокна и снижение сопротивляемости растяжению пучка волокон;
- пролиферацию внеклеточного матрикса, измененного по структуре и механическим свойствам;
- изменение длины и числа саркомеров в миофибриллах спастичных мышц;

–изменение экспрессии генов в сухожилиях и мышечной ткани, а также регуляции экспрессии генов, влияющих на состав внеклеточного матрикса;

–изменение длины и поперечного сечения целой мышцы.

Перечисленные изменения приводят к нарушению механических свойств спастичной мышцы и ее взаимодействия с мышцами-агонистами и антагонистами, изменению биомеханики движения при ДЦП.

Таким образом, двигательные ограничения и формирование контрактур при спастических формах ДЦП не могут быть объяснены одним универсальным механизмом и представляют собой комбинацию структурных изменений в мышцах и нарушений центрального контроля движения и поддержания позы. Учет всех описанных изменений должен быть положен в основу разработки и выбора оптимальных методов реабилитации и профилактики контрактур у пациентов с ДЦП.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Ярикулов, Ш., Раджабов, В. (2023). Способы санации брюшной полости при распространенных формах перитонита. Евразийский журнал медицинских и естественных наук, 3 (6 Part 2), 95–102. извлечено от <https://inacademy.uz/index.php/EJMNS/article/view/18220>

2. Р.Р.Арашов, & Ш.Ш.Ярикулов. (2023). усовершенствованный хирургического лечения больных с полостных образований печени. Ustozlar Uchun, 19 (1), 257–263. Retrieved from <http://www.pedagoglar.uz/index.php/01/article/view/5314>

3. Sh.Sh. Yarikulov, A.I. Radjabov – MODERN VIEW ON THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF ACUTE CHOLECYSTITIS IN PERSONS OVER 60 YEARS OF AGE //New Day in Medicine 2023 6(56): 64-72 <https://newdaymedicine.com/index.php/2023/06/09/1-95/>

4. R.R.Arashov, & Sh.Sh.Yarikulov. (2022). COMPARATIVE EVALUATION OF THE OUTCOME OF TREATMENT OF PATIENTS WITH CAVITY LIVER FORMATION WITH A SIMPLE AND COMPLEX SUBDIAGPHRAGMAL POSITION. World Bulletin of Public Health, 13, 55-62. Retrieved from <https://scholarexpress.net/index.php/wbph/article/view/1240>

5. Radjabov Vohit Bafojevich, & Yarikulov Shukhrat Shokirovich. (2022). MODERN APPROACHES TO ABDOMINAL DRAINAGE IN DIFFUSE PERITONITIS. World Bulletin of Public Health, 13, 50-54. Retrieved from <https://scholarexpress.net/index.php/wbph/article/view/1239>

6. Р. Р.Арашов, & Ш. Ш. Ярикулов. (2022). ОСОБЕННОСТИ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ПОЛОСТНЫМИ ОБРАЗОВАНИЯМИ ПЕЧЕНЫ ПРИ СЛОЖНЫХ ВНУТРИПЕЧЕНОЧНЫХ РАСПОЛОЖЕНИЯХ. European Journal of Interdisciplinary Research and Development, 6, 30–38. Retrieved from <http://www.ejird.journalspark.org/index.php/ejird/article/view/108>

7. R. R. Arashov, Sh. Sh. Yarikulov, & B. B. Safoev. (2022). TREATMENT OF PATIENTS WITH CAVITY LIVER FORMATION WITH A SIMPLE AND COMPLEX SUBDIAGPHRAGMAL

POSITION. Galaxy International Interdisciplinary Research Journal, 10(8), 65–74. Retrieved from <https://www.giirj.com/index.php/giirj/article/view/2616>

8. Ш.Ш Ярикулов. Влияние различных концентраций раствора диметилсульфоксида на чувствительности к антибиотикам патогенных микроорганизмов в эксперименте. Тиббиётда янги кун. № 4–33-2020.–С. 153–155. Бухоро-2020

9. ШШ Ярикулов, АК Хасанов, ИШ Мухаммадиев. Пути снижения резистентности микрофлоры к антибиотикам при лечения гнойных ран - Тиббиётда янги кун-Бухоро, 2020. (3) №. 31 с. 156-160.

10. Vafoyeva, S. Yarikulov, Sh. (2023). Results of treatment of patients with liver cavities. International Bulletin of Medical Sciences and Clinical Research, 3(6), 204–209.<https://researchcitations.com/index.php/ibmscr/article/view/2141>

11. Арашов Р. Р., Ярикулов Ш. Ш. усовершенствованный хирургического лечения больных с полостных образований печени //Ustozlar uchun. – 2023. – Т. 19. – №. 1. – С. 257-263.

12. Sh S. Yarikulov, Al Radjabov–Modern view on the diagnosis and treatment of acute cholecystitis in persons over 60 years of age. New Day in Medicine. 2023;6(56) p.64-72.

13. ШШ Ярикулов, ДК Курбанов, Хамраев Бобур, Азиз Атоев. МИКРОФЛОРА РАН И ЕЕ РЕЗИСТЕНТНОСТЬ К АНТИБИОТИКАМ У БОЛЬНЫХ ГНОЙНО-ХИРУРГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ МЯГКИХ ТКАНЕЙ. SUSTAINABILITY OF EDUCATION, SOCIO-ECONOMIC SCIENCE THEORY. 2023/8/12. №. 10. p. 258-262

14. ШШ Ярикулов, ДК Курбанов, Хамраев Бобур, Азиз Атоев. ПРИМЕНЕНИЕ ФИЗИЧЕСКИХ И ХИМИЧЕСКИХ МЕТОДОВ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ГНОЙНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ МЯГКИХ ТКАНЕЙ. Vol. 1 No. 11 (2023): INTERDISCIPLINE INNOVATION AND SCIENTIFIC RESEARCH CONFERENCE. P. 201-206.

15. PP Арашов ШШ Ярикулов IMPROVEMENT OF SURGICAL TREATMENT OF PATIENTS WITH CAVITY LIVER FORMATION IN SIMPLE AND COMPLEX SUBDIAGPHRAGMAL POSITIONS/ Confrencea/ 2023/6/25. Том 6. С. 366-371

16. PP Арашов ШШ Ярикулов. SURGICAL TREATMENT OF PATIENTS WITH CAVITY LIVER FORMATIONS. Confrencea/ 2023/6/25. Том 6. С. 118-127

17. Sh.Sh.Yarikulov R.R.Arashov, B.B.Safoev/ ANALYSIS OF THE RESULTS OF SURGICAL TREATMENT OF PATIENTS WITH LIVER CAVITIES WITH SIMPLE AND COMPLEX INTRAHEPATIC ARRANGEMENTS IN A COMPARATIVE ASPECT. New Day in Medicine Том 12. №. 50. P. 25-33.