

## Роль Оксида Азота При Профилактике Гипертонического Ремоделирования Сердечно - Сосудистой Системы

*Зиёдуллаев Максуд Максмудович*

Бухарский медицинский институт Ассистент кафедры «Внутренние болезни»

### **Резюме**

Проведено сравнительное изучение влияния профилактического введения двух бета-блокаторов с различным механизмом действия на морфофункциональные показатели сердечно-сосудистой системы у крыс линии SHRSP и их генетического контроля – крыс линии WKY. Изучались АД, концентрация нитратов и нитритов в плазме крови, эндотелий-зависимая релаксация сосудов, структурный компонент сосудистого сопротивления и индекс массы сердца в процессе хронического введения кардиоселективного бета-блокатора небиволола, обладающего способностью модулировать синтез NO в эндотелии сосудов, и кардиоселективного бета-блокатора метопролола, не обладающего таким действием. Выявлено более эффективное снижение АД, массы миокарда, нормализация нит-ратов и нитритов в крови, выраженное влияние на эндотелий- зависимую релаксацию сосудов и эффективное торможение ремоделирования сосудов при применении небиволола, по сравнению с метопрололом.

### **Ключевые слова:**

артериальная гипертония, небиволол, оксид азота, сердечно-сосудистое ремоделирование.

Требования к современной антигипертензивной терапии предусматривают эффективное воздействие не только на функциональные параметры гемодинамики – уровень АД, ЧСС, периферическое сопротивление сосудов, но и тормозящее влияние на процессы структурной перестройки (ремоделирование) сердца и сосудов. Раскрытие роли локальных регуляторных факторов эндотелия – эндотелина, оксида азота (NO) – позволяют по-новому оценить возможности антигипертензивной терапии. Так, депрессия синтеза эндотелиального NO, мощного вазодилатирующего и

вазопротекторного агента, как правило, наблюдающаяся у больных с развившейся артериальной гипертонией (АГ), может вносить вклад в прогрессирование АГ и ускорение ремоделирования сердечно-сосудистой системы [1]. Поэтому теоретически обоснованным представляется применение воздействий и лекарственных препаратов, стимулирующих синтез NO в эндотелии сосудов.

В этой связи особый интерес представляет изучение антиремоделирующих эффектов нового липо-фильного высококардиоселективного бета-блокатора небиволола, обладающего способностью модулировать синтез NO в эндотелии сосудов [2]. В литературе имеются клинические данные, показывающие, что небиволол стимулирует эндотелий-зависимое расслабление сосудов (ЭЗР) как при остром [3], так и при хроническом [4] применении. Однако, экспериментальных исследований для оценки NO-зависимых механизмов антигипертензивного действия небиволола у животных проводилось мало. Между тем, небиволол, по-видимому, приобретает способность стимулировать синтез NO только после метаболизирования в организме [5].

В связи с этим, цель настоящего исследования состояла в сравнительном изучении влияния на NO-зависимые параметры сердечно-сосудистой системы у крыс со спонтанной гипертензией хронического введения двух липофильных кардиоселективных бета-блокаторов - небиволола, модулирующего синтез NO в эндотелии сосудов, и метопролола, не влияющего на синтез NO.

### Материал и методы

Эксперименты были проведены на самцах спонтанно-гипертензивных крыс, предрасположенных к инсульту (SHRSP) и самцах нормотензивных крыс линии Вистар-Киото (WKY), которые являются генетически родственным контролем к линии SHRSP. Крысам вводили кардиоселективный липофильный  $\beta$ -адреноблокатор с NO-модулирующей активностью – небиволол (1,25 мг/кг, в/б) и препарат сравнения – кардиоселективный липофильный  $\beta$ -адреноблокатор метопролол (30 мг/кг, в/б) ежедневно в течение 10 недель. Введение препаратов начинали с возраста 5 недель, который соответствовал у SHRSP ранней гипертензивной стадии и заканчивали в возрасте 15 недель, который соответствовал у SHRSP стадии развивающейся АГ. Курс введения препаратов составлял 5 и 10 недель. Каждая экспериментальная группа включала не менее 9 животных. Измерение АД проводилось у бодрствующих крыс непрямым бескровным методом на хвостовой артерии с помощью установки Physiograph DMP-4F (Narco Bio-Systems, USA).

Крыс забивали декапитацией через 24 часа после последнего введения препарата. Сразу

после декапитации у крыс извлекали грудную аорту и очищали ее от окружающих тканей. Затем из аорты вырезали кольцевой препарат длиной 3,5 мм. Препарат помещали в терmostатируемую ( $37^{\circ}\text{C}$ ) камеру, содержащую 30 мл раствора Кребса (130 mM NaCl, 11 mM глюкозы, 14,9 mM NaHCO<sub>3</sub>, 4,7 mM KCl, 2,5 mM CaCl<sub>2</sub>, 1,2 mM MgSO<sub>4</sub>, 1,18 mM KH PO<sub>4</sub>, pH 7,4), который постоянно аэрировался смесью 95% O<sub>2</sub> и 5% CO<sub>2</sub>. Период стабилизации составлял 60 мин при остаточном напряжении препарата 1,2 г. Регистрацию напряжения проводили на двухканальном самописце (Ugo Basile, Italy). Сокращения аорты вызывали кумулятивным добавлением в камеру норадреналина ( $10^{-8}$  -  $5 \times 10^{-7}$  M). Эндотелий-зависимое расслабление вызывали ацетилхолином ( $10^{-8}$  -  $10^{-5}$  M) на фоне сокращения, вызванного норадреналином ( $5 \times 10^{-7}$  M).

Продукция NO в организме оценивалась по суммарному содержанию в плазме метаболитов NO-нитритов и нитратов [6]. Во время декапитации производился забор крови с использованием гепарина в качестве антикоагулянта. Плазму получали центрифугированием цельной крови при 3000g в течение 15 мин и депротеинизировали путем добавления 1/20 объема ZnSO<sub>4</sub> в концентрации 300 г/л. После 4 центрифугирования при комнатной температуре (15 мин при 3000 g) в супернатанте проводили восстановление нитратов до нитритов с помощью реакторов Nitralyzer™ (World Precision Instruments, Inc. США) в присутствии 0,5M NH<sub>2</sub>OH, pH 9,0 в качестве буфера (отношение объема плазмы к объему буфера 9:1). После восстановления аликвоту плазмы смешивали с равным объемом реактива Грисса, инкубировали в течение 10 мин при комнатной температуре для развития окраски и измеряли интенсивность поглощения спектрофотометрически на 540 нм. Концентрацию нитритов определяли по калибровочной кривой (5-50 мкМ NaNO<sub>2</sub>).

Показателем степени гипертрофии миокарда служил индекс массы сердца, который определяли как отношение массы сердца к массе тела в процентах.

Структурный компонент сосудистого сопротивления изучали на модели перфузии изолированного со-судистого бассейна задних конечностей в режиме постоянной объемной скорости потока перфузата через исследуемый орган с одновременной регистрацией перфузионного давления. Для этого после наркотизации нембуталом в брюшную аорту после предварительного наложения лигатуры на проксимальный отдел вводили канюлью, заполненную гепарином. Нижнюю полую вену перерезали для свободного оттока крови и раствора. Эксперименты проводили с использованием перистальтического насоса (LKB Швеция). Для измерения перфузионного давления к системе на входе в канюлью параллельно подключали мембранный датчик давления. Перфузию проводили раствором Кребса-Хензелейта следующего состава (мМ): NaCl

– 118, KCl – 4,7, CaCl – 2,52, MgSO – 1,64, KH PO - 1,18, NaHCO – 24,88, глюкоза – 10, pH 7,4. После отмычки сосудистого русла задних конечностей насос переводили на низкую скорость подачи раствора и дожидались полного расслабления сосудов и стабилизации регистрируемого перфузионного давления. После выхода давления на плато начинали ступенчатое повышение скорости подачи раствора, одновременно регистрируя значения перфузионного давления для каждого режима работы насоса. Отсутствие отека ткани документировали путем сравнения массы животного до и после эксперимента. Для последующих расчетов заднюю часть туловища (до уровня введения канюли) взвешивали отдельно. Для характеристики структурного компонента периферического сосудистого сопротивления кривые, отражающие зависимость перфузионного давления от объема раствора, прокачиваемого в единицу времени через 100 г ткани, строили отдельно для каждого животного, рассчитывали их уравнения и пересчитывали на стандартные координаты, а затем выводили усредненную кривую для каждой группы животных.

Результаты представлены как среднее±S.E.M. не менее, чем по 9 экспериментам в каждой серии. Статистическая обработка проводилась методами непараметрической статистики и с помощью парного t-критерия Стьюдента. Результаты считались достоверными при двустороннем уровне значимости  $p<0,05$ .

## Результаты

Изучение динамики АД (рис. 1) показало, что в группе SHRSP, не получавших лечения, АД с возрастом увеличилось со  $135\pm3,6$  до  $219\pm4,6$  мм рт.ст. ( $p<0,05$ ). Начатое на ранней гипертензивной стадии лечение замедлило развитие гипертензии. При этом гипотензивное действие метопролола было более выраженным после 5 недель, тогда как гипотензивное действие небиволола нарастало медленнее, но после 10 недель лечения оно оказалось достоверно более сильным, чем у метопролола. У нормотензивных крыс небиволол не оказывал достоверного влияния на нормальные показатели АД, тогда как метопролол после 10 недель введения несколько снизил его.

У 5-недельных SHRSP концентрация нитритов и нитратов в плазме не отличалась от WKY (рис. 2). К возрасту 10 и 15 недель у SHRSP она увеличивалась с  $28,4\pm11,8$  мкМ до  $64,7\pm7,5$  мкМ ( $p<0,05$ ) и  $68,8\pm7,5$  мкМ ( $p<0,05$ ), соответственно, тогда как у WKY, напротив, несколько снижалась по сравнению с 5-недельными животными. У SHRSP, которым в течение 5 и 10 недель вводили небиволол, уровень нитритов и нитратов в плазме не увеличился и сохранился на уровне  $20,1\pm4,8$  мкМ и  $25,9\pm7,6$  мкМ, соответственно. Эти показатели не отличались от таковых у WKY того же возраста, получавших небиволол. В то же время, у SHRSP, получавших метопролол, уровень

нит-ритов и нитратов в плазме после 5 недель введения оставался повышенным по сравнению с WKY и сни-зился только после 10 недель лечения.

На рис. 3 видно, что с возрастом у спонтанно-ги-пертензивных крыс развивается выраженная дисфун-кция эндотелия, которая проявляется в угнетении эн-дотелий-зависимого расслабления сосудов. Эндоте-лий-зависимое расслабление у нелеченых крыс ли-нии WKY не претерпевало динамики до возраста 10 недель, однако к 15-недельному возрасту отмечено ее снижение ( $51,4\pm3,9\%$  vs.  $34,0\pm3,2\%$ ,  $p<0,05$ ). Небиво-лол в значительной степени предупредил снижение этого показателя в обеих группах и даже достоверно улучшил его у SHRSP после 10 и 15 недель введения. У крыс, получавших метопролол, эндотелий-зависимое расслабление составило, соответственно,  $30,3\pm0,6\%$  и  $23,5\pm0,7\%$ . Таким образом, по показателю эндотелий- зависимого расслабления, эффект небиволола был бо-лее стойким, чем эффект метопролола.

Изучение индекса массы сердца (рис. 4) показы-вает, что гипертрофия миокарда развивалась у SHRSP к возрасту 15 недель. Показатель гипертро-фии (процентное отношение массы сердца к массе тела животного) у SHRSP увеличился с  $0,39\pm0,0075$  до  $0,59\pm0,018$  ( $p<0,05$ ), тогда как у WKY любого воз-раста он не превышал 0,38. Как небиволол, так и метопролол, замедлили развитие гипертрофии, од-нако если у SHRSP, получавших небиволол в тече-ние 15 недель, этот показатель не отличался от кон-троля ( $0,31$  vs.  $0,38$ ), то у получавших метопролол он оставался повышенным ( $0,43\pm0,024$ ). В группах нор-мотензивных крыс существенной динамики индекса массы сердца не выявлено ни в группе контроля, ни на фоне введения бета-блокаторов.

На рис. 5 видно, что структурный компонент со-противления сосудистого бассейна, отражающий ре-моделирование сосуда, у SHRSP с возрастом значи-тельно увеличивался, о чём свидетельствует сдвиг кри-вой «расход-давление» в область более высоких зна-чений давления. Лечение метопрололом и небивололом достоверно ограничивало увеличение структурного компонента. Этот эффект был больше выражен для небиволола. Эта закономерность сохранялась как после 5, так и после 10 недель введения препаратов. У WKY возрастные изменения структурного компонен-та сосудистого сопротивления практиче-ски отсутство-вали. Метопролол и небиволол не оказывали досто-верного влияния на этот показатель.

Таким образом, небиволол оказывает более эфек-тивное антигипертензивное действие, чем препарата сравне-ния –  $\beta$ -блокатор метопролол и более эфек-тивно предупреждает NO-зависи-мые наруше-ния, со-провождающие гипертензию, развитие гипертрофии миокарда и ремоделирование сосудистого русла.

## Обсуждение результатов

За последние годы накопилось достаточно оснований полагать, что дисфункция эндотелия (ДЭ) и дефицит эндотелиального синтеза NO, являются не только ранним маркером сосудистого поражения при АГ и атеросклерозе, но также вносят существенный вклад в формирование и прогрессирование АГ [1,7]. Надо отметить, что даже успешная антигипертензивная терапия далеко не всегда приводит к нормализации эндотелий-зависимого расслабления сосудов [8]. Поэтому предпочтительными являются лекарственные препараты, способные не только снизить АД, но и корректировать ДЭ, как ключевое и раннее звено в патогенезе АГ. Бета-адреноблокаторы широко используются в клинике для лечения АГ, сердечной недостаточности и ишемической болезни сердца. Как результат эволюции класса β-блокаторов, за последние годы в клиническую практику внедрены новые β-блокаторы третьего поколения, различающиеся не только своими фармакологическими особенностями, но и обладающие дополнительными вазодилататорными свойствами [9]. При этом механизмы вазодилатации у этих препаратов различны – от альфа-адреноблокады у карведилола и внутренней симпато-миметической активности у бусиндолола и целип-ролола, до модуляции синтеза NO в эндотелии сосудов у небиволола [3].

Именно свойство напрямую модулировать синтез NO в эндотелии принципиально отличает небиволол от большинства антигипертензивных препаратов и значительно расширяет спектр защитных эффектов небиволола, поскольку функция NO в организме не сводится только к его прямому вазодилататорному и гипотензивному действию. Так исследования показали, что, благодаря коррекции синтеза NO в организме, небиволол тормозит агрегацию тромбоцитов [10], повышает чувствительность клеток к инсулину [11] и предупреждает пролиферацию сосудистых гладкомышечных клеток [12]. Все эти свойства небиволола не связаны с β-блокирующими действием и составляют его преимущества перед другими β-адреноблокаторами.

В настоящем исследовании антигипертензивное действие небиволола в дозе, не оказывающей влияния на АД у нормотензивных крыс, после 5 недель лечения было менее выраженным, чем у препарата сравнения метопролола. Однако, при дальнейшем введении оно усиливалось и к концу эксперимента АД у SHRSP, получавших небиволол, было достоверно ниже, чем у крыс, получавших метопролол, хотя метопролол, в отличие от небиволола, достоверно снижал АД не только у спонтанно-гипертензивных, но и у нормотензивных крыс. Таким образом, длительное применение небиволола снижает высокое АД и не влияет на нормальные показатели

АД Для SHRSP характерно быстрое развитие дисфункции эндотелия, которая, по некоторым данным, возникает даже раньше, чем повышение АД [13]. В наших экспериментах эндотелий-зависимое расслабление (ЭЗР) аорты SHRSP уже на ранней гипертензивной стадии достоверно отличалось от показателя у WKY. Небиволол предупредил угнетение ЭЗР, причем после 10 недель введения небиволола показатель у SHRSP практически не отличался от такового у интактных WKY того же возраста. У WKY небиволол также ограждал возрастное ослабление функции эндотелия, которое наблюдалось у 15-недельных животных.

Метопролол после 10 и 15 недель введения также оказал достоверное благоприятное действие на ЭЗР аорты, хотя его эффект был выражен значительно слабее, чем у небиволола. По-видимому, эффект метопролола можно объяснить тем, что любое долговременное снижение АД, независимо от вызвавшей его причины, частично улучшает эндотелий-зависимое рас-слабление сосудов [14].

Дисфункция эндотелия у SHRSP сопровождалась достоверным усилением суммарной продукции NO в организме, которое проявлялось в повышенной концентрации в плазме стабильных метаболитов NO – нитритов и нитратов. Аналогичные данные были получены и другими авторами [14]. Такое, на первый взгляд, парадоксальное сочетание снижения NO-за-висимой функции эндотелия и усиления общего синтеза NO в организме объясняется тем, что для крыс со спонтанной гипертензией характерно одновременное ослабление активности и экспрессии белка eNOS в эндотелии и высокая активность iNOS, которая появляется у этих крыс в сосудистой гладкой мышце и макрофагах на ранней гипертензивной стадии [14, 15]. Избыток NO в гладкой мышце подавляет активность eNOS и прямо повреждает эндотелиальные клетки за счет угнетения дыхания митохондрий и синтеза ДНК [14]. В результате продукция эндотелиального NO прогрессивно падает, что вносит большой вклад в развитие дисфункции эндотелия и рост АД. Поскольку iNOS продуцирует NO в количествах, на несколько порядков превышающих продукцию NO eNOS, то в условиях индукции iNOS изменения уровня NO в плазме отражают интенсивность синтеза NO именно индуцибелльной изоформой NOS, которая в норме в сосудистой стенке отсутствует [16].

В настоящих экспериментах небиволол уже после 5 недель введения полностью предупредил гиперпродукцию NO у SHRSP, причем этот эффект сохранялся на протяжении всего курса лечения небивололом. Нормализующее действие метопролола проявлялось значительно позже и было менее выраженным. По-видимому, это преимущество небиволола было связано с его стимулирующим действием на eNOS. Хорошо известно, что умеренное повышение в организме уровня NO, независимо от

источника этого фак-тора, эффективно предупреждает гиперпродукцию NO и связанные с ней повреждения. В основе этого эффекта может лежать как механизм отрицательной обратной связи, т.е. ограничение активности iNOS самим NO, так и NO-зависимая индукция вторичных протекторных факторов – антиоксидантов, стресс-белков и т.д. [17, 18, 19]. Такой механизм, по-видимо-му, опосредует также антигипертензивное действие нефармакологических физических факторов, стимулирующих экспрессию гена и активность фермента eNOS – например, адаптации к гипоксии [20], адап-тации к физической нагрузке [21] и т.д.

В наших экспериментах у SHRSP, по мере роста АД, наблюдалось нарастание структурного компонен-та периферического сосудистого сопротивления. Эн-дотелиальный NO считается одним из ведущих фак-торов сохранения нормальной структуры сосудистой стенки не только благодаря его мощному вазодила-таторному действию, но и благодаря антипалифера-тивному действию, ингибированию агрегации тромбоцитов и адгезии лейкоцитов к эндотелию. Небиво-лол быстрее и эффективнее, чем метопролол, предуп-реждал сдвиг вверх кривой «расход-перфузионное давление» который отражает структурный компонент сопротивления, т.е. толщину стенки периферических резистивных сосудов. Действительно, именно про-цесс утолщения сосудистой стенки инициируется при хроническом ингибировании NOS даже в условиях компенсации повышения АД и, следовательно, явля-ется NO- зависимым [22]. Поэтому стимулирование eNOS небивололом может предупредить патологичес-кое ремоделирование сосудов.

В клинических исследованиях было показано, что гипертрофия сердца обратима под действием b -бло-каторов, в частности, метопролола, однако этот про-цесс протекает очень медленно, и эффект быстро ис-чезает после отмены препарата [23, 24]. Исследова-ний по профилактическому действию b1-адренобло-каторов, а также по влиянию стимулирования эндогенной продукции NO на гипертрофию миокар-да при гипертензии ранее не проводилось. Гиперт-рофия миокарда, которая закономерно обнаружива-ется при развившейся стойкой гипертензии, пред-ставляет собой результат взаимодействия между хро-нической гемодинамической перегрузкой и негемодинамическими факторами, важнейшим из которых является NO [25]. NO предупреждает гиперт-рофию сердца за счет гемодинамической разгрузки сердца, снижая тонус артерий и постнагрузку, а так-же за счет венодилатации, уменьшая преднагрузку. Дополнительный вклад в защитное действие NO против развития гипертрофии вносит его антипро-лиферативный эффект [26].

Нам удалось предупредить увеличение массы сер-дца у SHRSP с помощью небиволола и

метопролола, хотя эффективность этих препаратов различалась. Ги-пертрофия миокарда обнаруживалась у SHRSP только в возрасте 15 недель. Оба β-адреноблокатора не влияли на нормальную массу сердца крыс. При этом, профилактическое действие небиволола оказалось более выраженным, чем действие метопролола, что, возможно, связано с NO-стимулирующим действием небиволола.

В целом полученные в настоящей работе данные показывают, что небиволол более эффективно, чем метопролол, снижает АД и сосудистое сопротивление у крыс с экспериментальной гипертензией. В отличие от метопролола, небиволол препятствует развитию дисфункции эндотелия. Наконец, небиволол эффективнее, чем метопролол, предупреждает ремоделирование сосудистой стенки и сердца.

При гипертензии прогноз определяется степенью поражения органов-мишеней, важнейшими из которых являются сердце и сосуды. По-видимому, способность небиволола стимулировать синтез NO в эндотелии позволяет улучшить результаты лечения за счет дополнительного вазопротекторного и кардиопротекторного действия этого препарата и, тем самым, обеспечивает его значительные преимущества перед уже ставшим классическим метопрололом. Кроме того, согласно данным клинических испытаний, по своему профилю эффективности и безопасности небиволол также обладает значительными преимуществами перед другими β-блокаторами [27]. Можно предположить, что в дальнейших исследованиях будут выявлены и другие свойства небиволола, связанные с его положительным влиянием на синтез эндотелиального NO. Но уже сейчас очевидно, что это направление антигипертензивной терапии расширяет ее возможности и является перспективным.

1. Ziyodullayev, M. M. (2022). Specific features of anemia and inflammatory factors in patients with cardiovascular disease. *Science and Education*, 3(1), 66-69.
2. Mahmudovich, Z. M. (2023). Activities of the Combined Drug in Conditions of Alcoholic Intoxication. *INTERNATIONAL JOURNAL OF HEALTH SYSTEMS AND MEDICAL SCIENCES*, 2(4), 66-69.
3. Mahmudovich, Z. M. (2023). Activities of the Combined Drug in Conditions of Alcoholic Intoxication. *INTERNATIONAL JOURNAL OF HEALTH SYSTEMS AND MEDICAL SCIENCES*, 2(4), 66-69.
4. Mahmudovich, Z. M. (2023). Activities of the Combined Drug in Conditions of Alcoholic Intoxication. *INTERNATIONAL JOURNAL OF HEALTH SYSTEMS AND MEDICAL SCIENCES*, 2(4), 66-69.

5. Ziyodullaev, M. M. (2022). Alkogol ta'sirida yurakning morfiziologik xususiyatlari. Science and Education, 3(6), 194-197.
6. Mahmudovich, Z. M. (2022). Damaging of heart in alcoholic intoxication of rats.
7. Ziyodullayev, M. M. (2022). Specific features of anemia and inflammatory factors in patients with cardiovascular disease. Science and Education, 3(1), 66-69.
8. Mahmudovich, Z. M. (2023). Activities of the Combined Drug in Conditions of Alcoholic Intoxication. INTERNATIONAL JOURNAL OF HEALTH SYSTEMS AND MEDICAL SCIENCES, 2(4), 66-69.
9. Mahmudovich, Z. M. (2023). Activities of the Combined Drug in Conditions of Alcoholic Intoxication. INTERNATIONAL JOURNAL OF HEALTH SYSTEMS AND MEDICAL SCIENCES, 2(4), 66-69.
10. Mahmudovich, Z. M. (2023). Activities of the Combined Drug in Conditions of Alcoholic Intoxication. INTERNATIONAL JOURNAL OF HEALTH SYSTEMS AND MEDICAL SCIENCES, 2(4), 66-69.
11. Ziyodullaev, M. M. (2022). Alkogol ta'sirida yurakning morfiziologik xususiyatlari. Science and Education, 3(6), 194-197.
12. Mahmudovich, Z. M. (2022). Damaging of heart in alcoholic intoxication of rats.
13. Ziyodullayev, M. M. (2022). Specific features of anemia and inflammatory factors in patients with cardiovascular disease. Science and Education, 3(1), 66-69.
14. Mahmudovich, Z. M. (2023). Activities of the Combined Drug in Conditions of Alcoholic Intoxication. INTERNATIONAL JOURNAL OF HEALTH SYSTEMS AND MEDICAL SCIENCES, 2(4), 66-69.
15. Mahmudovich, Z. M. (2023). Activities of the Combined Drug in Conditions of Alcoholic Intoxication. INTERNATIONAL JOURNAL OF HEALTH SYSTEMS AND MEDICAL SCIENCES, 2(4), 66-69.
16. Mahmudovich, Z. M. (2023). Activities of the Combined Drug in Conditions of Alcoholic Intoxication. INTERNATIONAL JOURNAL OF HEALTH SYSTEMS AND MEDICAL SCIENCES, 2(4), 66-69.
17. Ziyodullaev, M. M. (2022). Alkogol ta'sirida yurakning morfiziologik xususiyatlari. Science and Education, 3(6), 194-197.
18. Mahmudovich, Z. M. (2022). Damaging of heart in alcoholic intoxication of rats.

- 
19. Ziyodullayev, M. M. (2022). Specific features of anemia and inflammatory factors in patients with cardiovascular disease. *Science and Education*, 3(1), 66-69.
  20. Mahmudovich, Z. M. (2023). Activities of the Combined Drug in Conditions of Alcoholic Intoxication. *INTERNATIONAL JOURNAL OF HEALTH SYSTEMS AND MEDICAL SCIENCES*, 2(4), 66-69.
  21. Mahmudovich, Z. M. (2023). Activities of the Combined Drug in Conditions of Alcoholic Intoxication. *INTERNATIONAL JOURNAL OF HEALTH SYSTEMS AND MEDICAL SCIENCES*, 2(4), 66-69.
  22. Mahmudovich, Z. M. (2023). Activities of the Combined Drug in Conditions of Alcoholic Intoxication. *INTERNATIONAL JOURNAL OF HEALTH SYSTEMS AND MEDICAL SCIENCES*, 2(4), 66-69.
  23. Ziyodullaev, M. M. (2022). Alkogol ta'sirida yurakning morfiziologik xususiyatlari. *Science and Education*, 3(6), 194-197.
  24. Makhmudovich, Z. M. (2022). Damaging of heart in alcoholic intoxication of rats.
  25. Ziyodullaev, M. M. (2022). Alkogol ta'sirida yurakning morfiziologik xususiyatlari. *Science and Education*, 3(6), 194-197.
  26. Makhmudovich, Z. M. (2022). Damaging of heart in alcoholic intoxication of rats.
  27. Ziyodullaev, M. M. (2022). Alkogol ta'sirida yurakning morfiziologik xususiyatlari. *Science and Education*, 3(6), 194-197.