

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ ДЕМЕНЦИИ АЛЬЦГЕЙМЕРОВСКОГО ТИПА: МОДИФИКАЦИОННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ

Соибназаров Орзукул Эрназарович

Самаркандский Государственный медицинский университет

Представлены современные данные об эпидемиологии, диагностике и лечении болезни Альцгеймера и деменции альцгеймеровского типа. Рассмотрены различные подходы к терапии на основе современных представлений о патогенезе дегенеративного процесса и с учетом клинических особенностей заболевания (характера психопатологической симптоматики, стадии болезни). Особое внимание уделено компенсаторной терапии, направленной на восполнение дефицита холинергической и глутаматергической нейротрансмиссии.

Ключевые слова: болезнь Альцгеймера; деменция альцгеймеровского типа; эпидемиология; диагностика; терапия; ингибиторы ацетилхолинэстеразы; акатинол.

Болезнь Альцгеймера (БА) впервые описана в 1907 г. А. Альцгеймером как своеобразное самостоятельное заболевание головного мозга, начинающееся в пресенильном возрасте и сопровождающееся нарушением корковых функций с формированием тотального слабоумия [1]. А. Альцгеймер выделил специфические для этого заболевания нейроморфологические признаки в виде сенильных бляшек и своеобразных изменений нейрофибрилл (нейрофибриллярных клубков), получивших впоследствии название альцгеймеровских. Е. Крепелин в известном труде «Руководство по психиатрии» (1909) предложил определить эту болезнь как самостоятельную нозологическую единицу и назвать ее именем Альцгеймера [2]. Позже А. Альцгеймер отказался от своей точки зрения, предположив, что речь идет об атипичной форме сенильной деменции с более ранним началом [3]. С тех пор, на протяжении всего XX в., как отечественные, так и зарубежные ученые постоянно расходились в оценке взаимоотношений между

Cyberlininka.ru

этими двумя формами заболевания. Тем не менее во всех международных классификациях болезней, включая МКБ-9, указанные формы деменции диагностировались как самостоятельные заболевания [4, 5]. За последние три десятилетия в связи с развитием новых методов исследования (нейробиологических, нейровизуализационных, генетических, нейропсихологических) традиционные представления о БА подверглись существенной переработке, что привело к расширению диагностических границ заболевания за счет присоединения значительной части случаев сенильной деменции. В результате БА, в соответствии с диагностическими критериями МКБ-10, включает не только описанную автором относительно редкую пресенильную форму деменции, но и широко распространенную старческую деменцию альцгеймеровского типа [6]. Эпидемиология

Распространенность БА до принятия МКБ-10 значительно различалась в разных исследованиях в связи с расхождениями в диагностических подходах. В последние 20 лет данные эпидемиологических исследований стали более сопоставимы. Результаты отечественных исследований [7] незначительно отличаются от общеевропейских показателей (EURODEM, 1991) и свидетельствуют о росте распространенности деменции с возрастом: 0,6% – у пациентов 60–69 лет, 3,6% – 70–79 лет, 15% – 80–89 лет и старше. Эти же возрастные обобщенные показатели EURODEM определялись отдельно для лиц мужского и женского пола и составили соответственно 0,3; 2,5; 10% и 0,4; 3,6; 11,2% [8, 9]. По данным американских исследователей [10], частота деменции альцгеймеровского типа в возрасте 60 лет составляет 1% и далее удваивается каждые 5 лет, достигая 30% в возрасте 85–90 лет. Удельный вес деменции альцгеймеровского типа среди прогрессирующих деменций различного происхождения очень велик – от 60 до 70% [11]. Пресенильная деменция (БА) встречается лишь в 2% случаев. В 10% деменция альцгеймеровского типа сочетается с сосудистым слабоумием [11]. Продолжительность БА в среднем составляет 8–10 лет, но возможно и более длительное, затяжное (до 20 лет) или катастрофическое от (2 до 4 лет) течение

[12]. В США БА занимает 4-е место в ряду причин смерти [13]. В результате многочисленных сравнительных исследований популяций больных и здоровых людей были установлены факторы риска развития деменции альцгеймеровского типа, которые используются для разработки путей ее профилактики [14]. К общепризнанным предикторам заболевания относятся: пожилой и старческий возраст, отягощенная деменцией альцгеймеровского типа наследственность, наличие определенных аллелей в генах. Во многих работах обсуждается значение сосудистых факторов, в частности повышения артериального давления (АД) в среднем возрасте (40–60 лет), в генезе когнитивных нарушений и БА [15], а повышение АД в позднем возрасте незначительно коррелирует со снижением когнитивных функций и деменцией [16]. Сахарный диабет 2-го типа удваивает риск БА [17]. Как сниженная, так и избыточная масса тела также коррелирует с риском развития БА [18]. В качестве вероятных предикторов деменции альцгеймеровского типа обсуждаются наличие в анамнезе черепно-мозговых травм [19], заболеваний щитовидной железы [20] и депрессивных расстройств [21], рождение от матерей позднего возраста [22], стрессовые ситуации [23]. Уменьшение вероятности заболевания при применении эстрогенов [24], нестероидных противовоспалительных препаратов [25], употреблении рыбы [26], регулярном употреблении алкоголя в небольших дозах [27] и курении [28] остается дискуссионным. Клинические проявления и диагностика Для БА, как и для всех других атрофических процессов головного мозга, приводящих к деменции, характерно постепенное начало и неуклонное прогрессирующее течение до глубокого распада интеллекта и всей психической деятельности [12, 29]. Дегенеративные процессы в коре и лимбической системе (в частности, гиппокампе) приводят к необратимым изменениям, несмотря на лечение. Отмечается преимущественно дефицитарный характер психических расстройств (памяти, когнитивных функций, личностных особенностей). При прогрессировании патологического процесса присоединяются грубые неврологические нарушения (корковые, подкорковые и пароксизмальные

расстройства). БА характеризуется прогрессирующими нарушениями памяти, интеллектуальной деятельности и высших корковых функций (речи, праксиса, гнозиса), приводящими к тотальному слабоумию – «афато-апракто-агностической деменции» [12]. К клиническим диагностическим признакам БА относятся расстройства памяти, касающиеся как нарушения запоминания текущих событий и приобретения новых знаний, так и выпадения из памяти прошлых запасов информации и навыков от настоящего к прошлому (по закону Рибо). Распад памяти составляет основу нарушений ориентировки в месте, времени, окружающем пространстве и собственной личности, а также нарушения интеллектуальной деятельности, оптико-пространственного функционирования, речи, практических навыков. Нарушения таких мыслительных функций, как способность к абстрагированию, планированию, установлению причинно-следственных связей, обобщению, сравнению, затрудняет выполнение профессиональных и других обязанностей. Постепенный распад высших корковых функций (речи, праксиса, гнозиса, письма, счета, чтения) имеет свои закономерности и приводит наряду с тяжелыми расстройствами памяти и мышления к тотальной деменции. Для страдающих БА характерны изменения личности, проявляющиеся в повышенной возбудимости, конфликтности, обидчивости, эгоцентризме наряду со снижением потребности в деятельности и активности. Вместе с тем у 25–50% пациентов наблюдаются различные продуктивные психические расстройства: аффективные (преимущественно субдепрессии на ранних стадиях болезни), истерические, ипохондрические и психотические (бредовые идеи ущерба, воровства, преследования, отношения, ревности). С развитием болезни присоединяются разнообразные неврологические симптомы: повышение мышечного тонуса, скованность, нарушения походки, мимики. На поздней стадии болезни появляются оральные и хватательные автоматизмы. Хотя БА и деменция альцгеймеровского типа (по отечественной классификации – сенильная деменция) диагностируются как единое заболевание, тем не менее отмечаются существенные различия в их

клинических проявлениях. БА, возникающая в пресенильном возрасте (до 60 лет), характеризуется медленным развитием симптомов на инициальном этапе и более бурным течением дегенеративного процесса в последующих стадиях. Кортиковые очаговые расстройства (афазия, апраксия, агнозия, акалькулия, аграфия, алексия) появляются на ранних этапах болезни наряду с нарушениями памяти и интеллектуальной деятельности и лежат в основе дефицита познавательных функций [12]. Сенильная деменция развивается в более позднем возрасте (после 65 лет) и характеризуется менее прогрессивным течением. Нарушение корковых функций возникает в более выраженных стадиях болезни, как правило, на фоне уже сформировавшейся деменции. Ядро симптоматики составляет амнестический синдром, имеющий диагностические особенности. На фоне фиксационной амнезии и распада запаса знаний наблюдается утрата хронологии и последовательности автобиографических и общественно-исторических событий с развитием амнестической дезориентации и довольно частым появлением феномена «сдвига ситуации в прошлое». Больные называют тот возраст, в котором они как бы «живут» в этот момент. Амнестическая дезориентация сопровождается ложными узнаваниями окружающих, оживлением воспоминаний о прошлом, конфабуляциями [30].

В стадии тяжелой сенильной деменции нарушается адекватное восприятие внешнего мира и исходящие извне раздражения вызывают только автоматизированные шаблонные формы реакций. Типичным примером такого поведения являются «мнимые беседы» между больными, в которых сохраняется внешняя ситуация беседы, а смысл и содержание высказываний больным недоступны. Глубокие нарушения гнозиса и оптико-пространственной деятельности сопровождаются утратой ориентации даже в хорошо знакомом помещении, лицевой и предметной агнозией, аутопсихической дезориентацией. Крайним выражением этих расстройств является «симптом зеркала»: больные не узнают своего изображения в зеркале, разговаривают с ним как с посторонним человеком. Отмечается также

отождествление изображений на фотографиях, экране телевизора с живыми людьми, что обычно сопровождается соответствующим поведением. При старческом слабоумии наблюдаются выраженные изменения личности (заострение характерологических особенностей) и утрата критики в отношении болезни уже на ранних ее этапах при сохранной внешней форме поведения. Неврологические симптомы присоединяются только на фоне тяжелой деменции и обычно представлены тремором и шаркающей походкой [31]. Для ранней диагностики БА применяют простые нейропсихологические тесты на выявление агнозии пальцев рук, нарушений счета (сначала нарушается способность к делению, умножению, потом – к вычитанию и в последнюю очередь – к сложению). При письменном счете рано утрачивается понимание условных арифметических знаков: больные пишут словами «прибавить», «умножить», «получится» и т. д., не понимают соотношения больше/меньше. Нарушение оптико-пространственной деятельности рано проявляется в тесте рисования часов. Из параклинических методов нейровизуализации наиболее часто применяется компьютерная (КТ) и магнитнорезонансная (МРТ) томография, с помощью которой выявляются локализация и степень атрофии головного мозга. Течение В развитии БА выделяют три стадии: раннюю (инициальную), промежуточную (умеренной деменции), позднюю (тяжелой деменции). Наибольшие трудности вызывает диагностика ранней стадии заболевания. К наиболее распространенным инициальным симптомам относят: забывчивость, трудности при концентрации и ограниченный объем внимания, затруднения при обучении и усвоении нового материала («невозможность образования новых связей» – А.В. Снежневский, 1948); трудности при поддержании разговора, коммуникации, решении проблем на рабочем месте, неспособность выполнять сложные когнитивные задачи, следовать указаниям; нарушения ориентации в хронологии событий и пространстве; легкие нарушения координации и праксиса; пассивность, уход в себя, перепады настроения, депрессию или бредовые расстройства [12]. В стадии умеренной деменции нарастают

мнестические расстройства, дезориентация во времени и пространстве, нарушения мыслительных функций, речи, праксиса, гнозиса. Все эти расстройства достигают такой степени выраженности, что больным необходима постоянная помощь в повседневной деятельности, поддержании личной гигиены, одевании. Усиливаются перепады настроения: тревожность, подавленность, апатия, гнев, жестокость, возбуждение, агрессия, что сопровождается соответствующими нарушениями поведения (беспокойное состояние, уход в себя, пассивность, неадекватное поведение, психотические эпизоды с галлюцинациями и бредом). Ухудшается соматическое состояние: нарушаются аппетит, режим сна и бодрствования. В поздней стадии состояние больных характеризуется тотальной деменцией с полным распадом памяти, интеллектуальных функций, речевой деятельности. Утяжеляется состояние вследствие нарушения координации между головным мозгом и другими частями организма: отмечаются недержание стула и мочи, затрудненное глотание, снижение массы тела, невозможность передвигаться без посторонней помощи, сидеть без опоры, держать голову прямо, а впоследствии – полная прикованность к постели. Больные утрачивают навыки самообслуживания и самостоятельного существования, поэтому нуждаются в круглосуточном уходе. В конечной стадии болезни основное внимание должно быть сосредоточено на качестве жизни и комфорте пациента, а не на лекарственном лечении. Необходимый комплексный уход часто оказывается не под силу родственникам, поэтому пациентов необходимо помещать в соответствующие медицинские учреждения. Этиология и патогенез Причины возникновения БА и деменции альцгеймеровского типа в настоящее время до конца не изучены. Накопленные в последние десятилетия данные генетических, биологических, нейрохимических, нейрофизиологических исследований частично проясняют механизмы образования специфических структурных элементов, амилоидных (сенильных) бляшек и нейрофибриллярных клубков, описанных еще А. Альцгеймером в 1906 г. Эпидемиологические данные свидетельствуют о том, что у лиц, имеющих

родственников первой степени родства, страдающих БА, риск заболевания возрастает в 3,5 раза [32]. Конкордантность по БА у дизиготных близнецов составляет 35%, а у монозиготных – более 80% [33]. Общеизвестными являются три гена: APP (amyloid precursor protein), PS1 (presenilin 1) и PS2 (presenilin 2), мутации в которых способствуют запуску нейродегенеративных процессов при БА с ранним началом. Мутации гена APOE (apolipoprotein E) ассоциируются с деменцией альцгеймеровского типа с поздним началом [34]. Мутации гена APP вызывают изменение молекулы β -амилоида, усиленную продукцию и агрегацию аномальных пептидов в амилоидные (нейритические) бляшки. Роль генов-мутантов PS1 и PS2 в гиперпродукции измененного β -амилоида также подтверждена во многих исследованиях [35–37]. Механизм участия гена APOE в генезе деменции альцгеймеровского типа не совсем ясен, учитывая его полиморфизм и присутствие в качестве фактора риска при сердечно-сосудистых заболеваниях [38]. Тем не менее в ряде работ подтверждена прямая связь между APOE аллелью $\epsilon 4$ и β -амилоидом. В соответствии с этой версией, патологический амилоидогенез лежит в основе патогенеза БА, предшествует нейрофибриллярным изменениям и является ключевым звеном нейрональной дисфункции и дегенеративного процесса [39–42]. Однако амилоидные бляшки часто обнаруживаются и в коре головного мозга старых людей, не страдающих деменцией. Тяжесть же деменции ряд авторов связывает не с количеством сенильных бляшек, а с плотностью нейрофибриллярных клубков и утратой синапсов [43]. Нейрофибриллярные клубки состоят из гиперфосфорилированного τ -протеина, образующего парноскрученные τ -молекулы, находящиеся в цитоплазме нейронов и приводящие в итоге к гибели клетки. Помимо нарушения процесса фосфорилирования белков, гибели нейронов способствуют изменения метаболизма глюкозы, уменьшение синтеза АТФ и ацетилхолина, активация перекисного окисления липидов [44]. Прогрессирующий нейродегенеративный процесс распространяется на кору височных, теменных и затылочных отделов головного мозга и приводит к возникновению не только

структурных изменений, но и нейротрансмиттерного дефицита в холинергической, глутаматергической, серотонинергической и других медиаторных системах. В многочисленных исследованиях доказано, что снижение уровня церебрального ацетилхолина при разрушении гиппокампа, поражении нейронов медиобазальной лобной коры, височных отделов головного мозга коррелирует с нарушениями памяти и развитием деменции [44]. В процессе разработки ацетилхолинергической гипотезы когнитивных расстройств было также установлено потенцирующее влияние ацетилхолина на амилоидогенез, подтверждающееся тем, что ферменты, участвующие в метаболизме ацетилхолина, в частности бутирилхолинэстераза, способствуют отложению β -амилоида [45]. Из этого следует, что воздействие на церебральную ацетилхолинергическую медиацию способствует уменьшению скорости отложения амилоидного белка в веществе головного мозга, т. е. сдерживанию прогрессирования БА. Большое значение в последние годы придается глутаматергической нейротрансмиссии, оказывающей нейропротективное действие на когнитивные, психомоторные, эмоциональные функции. Глутаматергическая гипотеза связывает снижение когнитивных способностей у пациентов с БА с повреждением нейронов, вызванным чрезмерной активацией рецепторов N-метил-Даспартата (NMDA-рецепторов) в результате воздействия глутамата (L-глутаминовой кислоты). Глутамат – наиболее распространенный возбуждающий нейромедиатор в нервной системе, участвующий в ускорении синаптической трансмиссии и способный вызывать продолжительные изменения возбудимости нейронов, включая долговременную потенциацию и депрессию. Нарушение глутаматергической нейротрансмиссии заключается в снижении уровня обратного захвата глиальной клеткой свободного глутамата, что приводит к образованию аномально высокой концентрации глутамата в синапсах. Глутамат блокирует нервную клетку, оставляя ее в открытом положении, что позволяет кальцию беспрепятственно проникать внутрь клетки. Кальций повреждает структуру и ДНК клетки, создавая каскадную реакцию по мере

гибели клеток и высвобождения глутамата, который поражает близлежащие клетки, способствуя распространению патологического процесса [45]. Было введено понятие эксайтотоксичности – процесса разрушения нервных клеток вследствие их чрезмерного раздражения в результате образования аномально высокой концентрации глутамата. Обсуждается этиопатогенетическая роль уменьшения серотонинергического влияния на передние отделы мозга вследствие гибели нейронов [46]. Создание этих гипотез позволило разработать эффективные препараты для симптоматической терапии различных проявлений БА. Этиология БА не установлена, поэтому лечение проводится различными препаратами, действие которых направлено на известные механизмы заболевания. Основные направления терапевтического воздействия: компенсаторная (заместительная), протективная терапия, лечение продуктивных психических расстройств, психологическая коррекция, уход за больными. Заместительная терапия основана на восполнении нейротрансмиттерного дефицита в различных медиаторных системах: холинергической, глутаматергической, серотонинергической. Первой группой лекарственных средств, используемых для компенсаторной терапии, были ингибиторы ацетилхолинэстеразы (ИХЭС), наиболее эффективными и часто применяемыми среди которых являются ривастигмин (экселон), галантамин (реминил), донепезил (арисепт) [47]. Эффективность этих препаратов оценивается по их непосредственному влиянию на память, другие когнитивные функции, поведенческие нарушения и адаптацию, а также на различные некогнитивные психические расстройства. В многочисленных исследованиях показана высокая эффективность этих препаратов при легкой и умеренной деменции. Учитывая предполагаемое влияние ИХЭС на амилоидогенез и прогрессирование дегенеративного процесса, рекомендуется раннее начало терапии. Эффективность лечения напрямую зависит от дозы препарата и продолжительности терапии, что в свою очередь непосредственно связано с наличием побочных эффектов и переносимости [48]. Для

преодоления нежелательных явлений используют постепенное повышение дозы, малый шаг титрации дозы, разрабатывают безопасные лекарственные формы и новые способы введения. Влияние на глутаматную нейротрансмиссию оказывают антагонисты NMDA-рецепторов, единственным представителем которых является Акатинол мемантин®. Теоретически терапевтическую активность мемантина определяют его воздействием на 4 вида рецепторов: NMDA-рецепторы, $\alpha 7$ -никотиновые холинергические рецепторы, $\alpha 9/10$ -никотиновые и 5-HT₃-рецепторы [49], что обеспечивает основные направления его действия. Клинические данные об эффективности Акатинола мемантина® показывают улучшение или сохранение (на более поздних стадиях) когнитивных и психомоторных функций, обучаемости, повседневной деятельности, снижение зависимости от опекунов [49, 50]. На метаболизм препарата не влияет система цитохрома P450, поэтому вероятность возникновения лекарственных взаимодействий достаточно низкая [48]. Эффективность мемантина зависит от дозы. Как показали клинические исследования, рекомендуется постепенное повышение дозы препарата: в течение 1-й недели необходимо назначить 5 мг (1/2 таблетки 10 мг), на 2-й неделе – 10 мг, на 3-й – 15 мг, на 4-й – 20 мг (2 таблетки), поддерживающая терапия проводится в дозе 20 мг в день. В настоящее время появилась новая удобная упаковка Акатинола мемантина® для стартовой терапии, которая содержит 4 блистера по 7 таблеток с возрастающей дозой: 5; 10; 15 и 20 мг. Блистеры маркированы по дням терапии, что обеспечивает удобство титрования и контроль за лечением. Хорошая переносимость препарата, даже при длительном использовании, позволяет поддерживать режим терапии [51]. Исследование, проведенное в США В. Reisberg и соавт. [52] и включавшее 252 амбулаторных больных с БА средней и тяжелой степени, показало, что пациенты, получавшие Акатинол мемантин®, имели постоянное преимущество по сравнению с группой плацебо по всем 19 показателям, которые оценивали в рамках ADCS – ADL (Alzheimer’s Disease Cooperative Study). Это преимущество, в частности, было подтверждено для

таких видов деятельности, как удержание внимания во время беседы, уборка посуды со стола после еды, вынос мусора, прогулка вокруг дома, пользование телефоном. За последние 10 лет проведено много исследований, свидетельствующих об эффективности Акатинола мемантина® при когнитивных нервно-психических и поведенческих расстройствах во всех стадиях болезни, особенно в стадии умеренной и выраженной деменции [49, 53–55]. Акатинол мемантин® достоверно снижал выраженность не только нарушений невротического уровня (депрессии, апатии, тревоги, раздражительности), отклонений в поведении (расстройств пищевого поведения, агрессивности), но и психотических симптомов в виде бреда и галлюцинаций [56]. Метаанализ 5 рандомизированных плацебоконтролируемых исследований показал достоверное снижение балла по опроснику нервно-психических нарушений в группе принимавших этот препарат [54]. В ряде исследований показано, что Акатинол мемантин® более эффективен при купировании нервно-психических расстройств по сравнению не только с плацебо, но и с препаратами ИХЭС [57]. Комбинированная терапия мемантином и ИХЭС обеспечивает уменьшение прогрессивности дегенеративного процесса, что подтверждается в ряде работ снижением среднегодовых показателей по шкале оценки деменции по сравнению с таковыми при монотерапии ИХЭС или при отсутствии лечения. Добавление препарата к монотерапии ИХЭС значительно улучшило течение БА – увеличилось время до поступления пациентов в лечебно-реабилитационный центр. Данные исследований о наличии серотонинергической недостаточности у больных с БА послужили основой для применения у них антидепрессантов из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина для лечения депрессивных нарушений, особенно часто встречающихся в ранней стадии болезни [58]. Изучение эффективности такой терапии показало не только уменьшение депрессивных симптомов, но и снижение растерянности, беспомощности, улучшение самообслуживания. В отдельных работах отмечается, что пароксетин увеличивает биодоступность

галантамина, тем самым повышая его эффективность. Обсуждается многогранный механизм адъювантного назначения пароксетина, в том числе его возможное влияние на нейрогенез. Психотерапия при деменции альцгеймеровского типа должна назначаться только после выяснения причины психических расстройств и с учетом механизма действия препарата. Неадекватное использование психотропных средств может привести к ухудшению общего состояния пациента, а также к утяжелению деменции и появлению симптомов делириозной спутанности. В связи с этим противопоказаны препараты с антихолинэргическим действием (трициклические антидепрессанты, многие нейролептики), а также транквилизаторы и седативные гипнотики. Психологическая помощь необходима пациентам с БА для поддержания когнитивных возможностей, сохранности социальной адаптации. Обучающие программы и тренинги более успешны на фоне патогенетической терапии. Таким образом, анализ данных литературы свидетельствует о том, что проблема БА, несмотря на многочисленные исследования и полученные ценные результаты, остается актуальной и требует дальнейшего изучения.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Boymanov F. N., Indiaminov S. I. Морфология и метрические свойства кожных ран, причиненных национальными узбекскими ножами //Буковинський медичний вісник. – 2020. – Т. 24. – №. 1 (93). – С. 35-39.
2. Boymanov F. K., Kushbakov A. M. Morphological features of heart damages caused by national Uzbek knives //Reports of Morphology. – 2023. – Т. 29. – №. 1. – С. 46-49.
3. Boymanov F. K., Kushbakov A. M., Rashidov F. F. Morphological features of stab-cut wounds of the skin of the trunk and limbs inflicted by kitchen knives //Reports of Morphology. – 2023. – Т. 29. – №. 2. – С. 32-37.
4. BOYMANOV F. X., INDIAMINOV S. I. THE ROLE OF DESIGN FEATURES OF UZBEK NATIONAL KNIVES-“PICHAK” IN THE TASK OF FORENSIC MEDICAL EXAMINATION //EUROPEAN SCIENCE REVIEW. – С. 25-26.

5. Erkinovna D. A. et al. КЛАССИФИКАЦИИ МЕХАНИЧЕСКИХ ТРАВМ ОРГАНА ЗРЕНИЯ //JOURNAL OF BIOMEDICINE AND PRACTICE. – 2023. – Т. 8. – №. 1.
6. Eshbekov M. A., Boymanov F. X. THE SIGNIFICANCE OF IMMUNOCOMPLEX MECHANISMS DURING CHRONIC GLOMERULONEPHRITIS //Наука и инновация. – 2023. – Т. 1. – №. 4. – С. 74-77.
7. Indiaminov S. I., Abdumuminov K. N., Boymanov F. K. Characteristics of injuries in cyclists injured when other vehicles collide with the side of the body of moving bicycles //Russian Journal of Forensic Medicine. – 2022. – Т. 8. – №. 4. – С. 57-65.
8. Indiaminov S. I., Boymanov F. H. Морфологія колото-різаних ран серця, завданих національними узбецькими ножами //Шпитальна хірургія. Журнал імені ЛЯ Ковальчука. – №. 1. – С. 93-96.
9. Indiaminov S. I., Boymanov F. K. O stroyenii uzbekskikh natsionalnykh nozhey-pichakov [About a structure of the Uzbek national knives-spikes] //Nauka, obrazovanie i kultura–Science, Education and Culture. – 2017. – Т. 7. – №. 22. – С. 74-77.
10. Indiaminovich I. S. et al. FEATURES OF DAMAGES OF THE SPINE AND SPINAL STRUCTURES IN VARIOUS MECHANICAL INJURIES //JOURNAL OF BIOMEDICINE AND PRACTICE. – 2023. – Т. 8. – №. 2.
11. Khusainova M. A. et al. Cardiac arrhythmias in patients with rheumatoid arthritis //Science and Education. – 2023. – Т. 4. – №. 2. – С. 130-137.
12. Lutfullaev G. et al. Clinical and Morphological Characteristics of Benefits of the Nose and Paranasal Sinuses //Annals of the Romanian Society for Cell Biology. – 2021. – С. 115-119.
13. Lutfullaev G. et al. Exudative Otitis Media-Early Symptom of Junior Nasopharyngeal Angiofibroma //Annals of the Romanian Society for Cell Biology. – 2021. – С. 111-114.
14. Lutfullaev G. Experience of using of tranexamic acid in patients with juvenile epipharyngeal angiofibroma //Medical and Health Science Journal. – 2010. – Т. 3. – С. 33-36.
15. Lutfullaev G. U. Clinic, diagnostics and modern methods of treatment benign tumors of the nasal cavity and paranasal sinuses. Dis. k-that medical sciences. – 2004.
16. Lutfullaev G. U. Diagnosis and treatment of benign tumors of the pharynx //Abstract of the dissertation of a doctor of medical sciences. Tashkent. – 2012.
17. Lutfullaev G. U. et al. Audiological Indicators of Exudative Otitis Media in Benign Neoplasms of the Nose, Paranasal Sinuses and Nasopharynx Cyberlininka.ru

- //INTERNATIONAL JOURNAL OF HEALTH SYSTEMS AND MEDICAL SCIENCES. – 2022. – T. 1. – №. 4. – C. 312-316.
- 18.Lutfullaev G. U. et al. Case from practice: Hemangioma of the nasal cavity in a pregnant woman //Bulletin of Science and Education. – 2020. – №. 10. – C. 88.
- 19.Lutfullaev G. U. et al. Characteristics of Auditory Dysfunction in Patients with Benign Neoplasms in Ent Practice //INTERNATIONAL JOURNAL OF HEALTH SYSTEMS AND MEDICAL SCIENCES. – 2023. – T. 2. – №. 6. – C. 132-135.
- 20.Lutfullaev G. U. et al. Diagnosis and Treatment of Benign Vascular Formations of the Nosal Cavity //Central Asian Journal of Medical and Natural Science. – 2022. – T. 3. – №. 5. – C. 604-607.
- 21.Lutfullaev G. U. et al. Distance learning experience in the context of the COVID-19 pandemic //Problems of pedagogy. – 2020. – T. 4.
- 22.Lutfullaev G. U. et al. FUNDAMENTALS OF IMMUNOPATHOGENESIS AND PATHOPHYSIOLOGY OF EXUDATIVE OTITIS MEDIA //EUROPEAN JOURNAL OF MODERN MEDICINE AND PRACTICE. – 2022. – T. 2. – №. 11. – C. 98-103.
- 23.Lutfullaev G. U. et al. FUNDAMENTALS OF IMMUNOPATHOGENESIS AND PATHOPHYSIOLOGY OF EXUDATIVE OTITIS MEDIA //EUROPEAN JOURNAL OF MODERN MEDICINE AND PRACTICE. – 2022. – T. 2. – №. 11. – C. 98-103.
- 24.Lutfullaev G. U. et al. Importance of Pregnancy in the Pathogenesis of Hemangiomas //INTERNATIONAL JOURNAL OF HEALTH SYSTEMS AND MEDICAL SCIENCES. – 2022. – T. 1. – №. 4. – C. 309-311.
- 25.Lutfullaev G. U. et al. The Use of Electrocoagulation in the Surgical Treatment of Papillomas of the Nasal Cavity and Paranasal Sinuses //Central Asian Journal of Medical and Natural Science. – 2022. – T. 3. – №. 5. – C. 600-603.
- 26.Lutfullaev G. U. et al. TREATMENT OF EXUDATIVE OTITIS MEDIA IN WORLD PRACTICE //EUROPEAN JOURNAL OF MODERN MEDICINE AND PRACTICE. – 2022. – T. 2. – №. 11. – C. 93-97.
- 27.Lutfullaev G. U., Fayzullaev A. I., Sh K. S. Clinic and Diagnosis of Benign Tumors of the Laryngopharynx //INTERNATIONAL JOURNAL OF HEALTH SYSTEMS AND MEDICAL SCIENCES. – 2023. – T. 2. – №. 1. – C. 115-118.
- 28.Lutfullaev G. U., Lutfullaev U. L. Kobilova Sh. Sh., Nematov US Opyt distantsionnogo obu-cheniya v usloviyakh pandemii Covid-19 [The Experience of Distance Learning in the Context of the Covid-19 Pandemic]. Pedagogy Problems, 2020, no. 4 (49).

29. Lutfullaev G. U., Nematov U. S. Capillary Hemangioma of the Nasal Septum: A Clinical Case, Rational Tactics of Surgical Treatment //INTERNATIONAL JOURNAL OF HEALTH SYSTEMS AND MEDICAL SCIENCES. – 2023. – Т. 2. – №. 1. – С. 123-127.
30. Lutfullaev G. U., Safarova N. I. Plant Immunomodulators in the Treatment of Diseases of the Upper Respiratory Tract //INTERNATIONAL JOURNAL OF HEALTH SYSTEMS AND MEDICAL SCIENCES. – 2023. – Т. 2. – №. 1. – С. 128-132.
31. Lutfullaev G. U., Sh K. S. Our First Remote Learning Experience during the Covid-19 Pandemic //INTERNATIONAL JOURNAL OF HEALTH SYSTEMS AND MEDICAL SCIENCES. – 2023. – Т. 2. – №. 1. – С. 119-122.
32. Lutfullaev G. U., Sh K., Urinbayeva N. M. Fundamentals of Immunopathogenesis and Pathophysiology of Exudative Otitis Media //INTERNATIONAL JOURNAL OF HEALTH SYSTEMS AND MEDICAL SCIENCES. – 2023. – Т. 2. – №. 6. – С. 122-126.
33. Lutfullaev G. U., Sh K., Urinbayeva N. M. Fundamentals of Immunopathogenesis and Pathophysiology of Exudative Otitis Media //INTERNATIONAL JOURNAL OF HEALTH SYSTEMS AND MEDICAL SCIENCES. – 2023. – Т. 2. – №. 6. – С. 122-126.
34. Lutfullaev G.U va boshqalar. BURUN SEPTUMINING ERISHLIGI DIAGNOZI XUSUSIYATLARI //ZAMANIY TIBBIYOT VA AMALIYASI YEVIROPA JURNALI. – 2022. – Т. 2. – №. 11. – С. 104-109.
35. Lutfullaev U. L. et al. Influence of Local Immunomodulators on the Dynamics of Clinical and Biochemical Parameters in Patients with Polypous Ethmoiditis //Research Journal of Trauma and Disability Studies. – 2023. – Т. 2. – №. 3. – С. 91-94.
36. Lutfullaev U. L. et al. Morphological Characteristics of Tumors of the Outer Ear //INTERNATIONAL JOURNAL OF HEALTH SYSTEMS AND MEDICAL SCIENCES. – 2022. – Т. 1. – №. 4. – С. 317-322.
37. Lutfullaev U. L., Lutfullaev G. U., Masharipov R. R. A giant osteoma of the front sinuses //Vestnik Otorinolaringologii. – 2003. – №. 2. – С. 43-43.
38. Lutfullayev G. U. et al. » matov US Distance Learning Experience in the COVID-19 Pandemic [Internet] //Problemy pedagogiki= Problems of Pedagogy. – 2020. – Т. 4. – С. 49.
39. Lutfullayev G. U., Lutfullayev U. L., Kobilova S. H. SH., Ne» matov US Distance Learning Experience in the COVID-19 Pandemic [Internet]. Problemy pedagogiki= Problems of Pedagogy. 2020; 4 (49).
40. Mardonov B. A., Sherbekov U. A., Vohidov J. J. Сучасні підходи до лікування пацієнтів з вентральною грижею та сумісними патологіями //Клінічна та експериментальна патологія. – 2018. – Т. 17. – №. 3.

41. Nasiba S. I., Gayrat L. U., Uktam N. S. АНАЛИТИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА МИКРОФЛОРЫ У БОЛЬНЫХ С ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫМИ СОСУДИСТЫМИ ОПУХОЛЯМИ ПОЛОСТИ НОСА //JOURNAL OF BIOMEDICINE AND PRACTICE. – 2022. – Т. 7. – №. 5.
42. Rasulova M. R., Indiaminov S. I. Судебно-медицинская характеристика повреждений органов слуха //Здобутки клінічної і експериментальної медицини. – №. 2. – С. 145-148.
43. Sh K. S., Lutfullaev G. U., Ortikov A. A. Nasal, ear, neurological symptoms and comparative assessment of methods for diagnosing benign nasopharyngeal tumors //Problems of Biology and Medicine. – 2020. – №. 5. – С. 122.
44. Shokirovna Q. S., Umrillaevich L. G., Lutfullaevich L. U. КОМПЛЕКСНАЯ ТЕРАПИЯ ЭКССУДАТИВНОГО СРЕДНЕГО ОТИТА ПРИ ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЯХ НОСА, ОКОЛОНОСОВЫХ ПАЗУХ И НОСОГЛОТКИ В ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ //JOURNAL OF BIOMEDICINE AND PRACTICE. – 2022. – Т. 7. – №. 5.
45. Sulatanbaevich B. A., Yakhshiboevich S. Z., Jamshedovich V. J. Acute cholecystitis in elderly and senile patients //Вопросы науки и образования. – 2018. – №. 24 (36). – С. 85-88.
46. Sulatanbaevich B. A., Yakhshiboevich S. Z., Jamshedovich V. J. Role of chemotherapy in prophylaxis of the liver echinococcosis recurrence //Вопросы науки и образования. – 2018. – №. 24 (36). – С. 88-90.
47. Xolboyevich B. F., Indiaminovich I. S. THE ROLE OF DESIGN FEATURES OF UZBEK NATIONAL KNIVES-“PICHAK” IN THE TASK OF FORENSIC MEDICAL EXAMINATION //European science review. – 2017. – №. 7-8. – С. 25-26.
48. Yakhshiboevich S. Z., Jamshedovich V. J., Kamariddinovna K. M. Problem of recurrence of single-chamber liver echinococcosis after surgical treatment and ways to solve them (Literature review) //Вопросы науки и образования. – 2018. – №. 24 (36). – С. 91-95.
49. Zikirayayevna S. G., Xudoyberdiyevna S. N., Jamshedovich V. J. FEATURES OF PATHOLOGY THYROID GLAND IN A WOMAN WITH RHEUMATOID ARTHRITIS //Spectrum Journal of Innovation, Reforms and Development. – 2022. – Т. 4. – С. 49-54.
50. Бойманов Ф. Х. СУДЕБНО-МЕДИЦИНСКАЯ ОЦЕНКА МЕХАНИЧЕСКИХ ПОВРЕЖДЕНИЙ НОСА //Молодежь и медицинская наука в XXI веке. – 2014. – С. 111-112.
51. Бойманов Ф. Х., Гамидов С. Ш. ОСОБЕННОСТИ ПЕРЕЛОМОВ КОСТЕЙ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ У ПОСТРАДАВШИХ

- ПЕШЕХОДОВ ПРИ АВТОМОБИЛЬНОЙ ТРАВМЫ //The 11th International scientific and practical conference “Topical issues of the development of modern science”(July 1-3, 2020) Publishing House “ACCENT”, Sofia, Bulgaria. 2020. 256 p. – 2020. – С. 74.
- 52.Бойманов Ф. Х., Индияминов С. И., Мардонов Т. М. ПРИМЕНЕНИЕ МЕТОДА ГРАФИЧЕСКОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ ПРИ ИЗУЧЕНИИ МОРФОЛОГИИ КОЛОТО-РЕЗАННЫХ РАН //КОЛОНКА РЕДАКТОРА.
- 53.Бойманов Ф. Х., Индияминов С. И., Мардонов Т. М. Различия морфологии и морфометрических показателей колото-резаных ран в зависимости от их локализации на теле //Буковинський медичний вісник. – 2018. – №. 22,№ 2. – С. 10-14.
- 54.Бойманов Ф. Х., Кушбаков А. М., Азимов К. И. Особенности Строения Узбекских Национальных Ножей-Пичак //Central Asian Journal of Medical and Natural Science. – 2023. – Т. 4. – №. 2. – С. 532-535.
- 55.Бойманов Ф. Х., Шопулатов И. Б. ЧЕРЕПНО–МОЗГОВАЯ ТРАВМА У ДЕТЕЙ-ПЕШЕХОДОВ ПРИ АВТОМОБИЛЬНОЙ ТРАВМЕ //The 11th International scientific and practical conference “Topical issues of the development of modern science”(July 1-3, 2020) Publishing House “ACCENT”, Sofia, Bulgaria. 2020. 256 p. – 2020. – С. 71.
- 56.Бойманов Ф., Индияминов С. Особенности морфологии колото-резаных ран кожи туловища и конечностей //Журнал проблемы биологии и медицины. – 2017. – №. 3 (96). – С. 141-143.
- 57.Бойманов Ф., Индияминов С., Мардонов Т. Морфологические особенности колото-резаных повреждений небиологических тканей, причинённых национальными узбекскими ножами //Журнал вестник врача. – 2018. – Т. 1. – №. 1. – С. 36-38.
- 58.Индияминов С. И., Бойманов Ф. Х. МОРФОЛОГИЯ КОЛОТО-РЕЗАННЫХ РАН КОЖИ И РАЗРЕЗОВ ОДЕЖДЫ, ПРИЧИНЁННЫХ НАЦИОНАЛЬНЫМИ УЗБЕКСКИМИ НОЖАМИ. – 2017.
- 59.Индияминов С. И., Бойманов Ф. Х. О строении узбекских национальных ножей-пичаков //Наука, образование и культура. – 2017. – №. 7 (22). – С. 74-77.
- 60.Индияминов С. И., Бойманов Ф. Х. Современные судебно-медицинские аспекты колото-резаных повреждений //Судебно-медицинская экспертиза. – 2018. – Т. 61. – №. 2. – С. 3-7.
- 61.Индияминов С. И., Гамидов С. Ш., Бойманов Ф. Х. Особенности формирования повреждений у пешеходов при их столкновении с

- движущимися современными легковыми автомобилями //Вестник врача. Самарканд. – 2020. – Т. 2. – №. 94. – С. 36-40.
- 62.Индиаминов С., Бойманов Ф., Тожиев У. КАК ПРИЧИНА ВНЕЗАПНОЙ СМЕРТИ //Журнал вестник врача. – 2020. – Т. 1. – №. 2. – С. 186-187.
- 63.Индиаминов С., Гамидов С., Бойманов Ф. При их столкновении с движущимися современными легковыми автомобилями //Журнал вестник врача. – 2020. – Т. 1. – №. 2. – С. 41-42.
- 64.Индиаминов С., Гамидов С., Бойманов Ф. При их столкновении с движущимися современными легковыми автомобилями //Журнал вестник врача. – 2020. – Т. 1. – №. 2. – С. 41-42.
- 65.Индиаминов С., Якубов М., Бойманов Ф. Изменения структур головного мозга при алкогольной интоксикации (современное состояние проблемы) //Журнал вестник врача. – 2013. – Т. 1. – №. 1. – С. 66-70.
- 66.Індіамінов С. І., Бойманов Ф. Х. Морфологія колоторезаних ран серця, нанесених національними узбекськими ножами //Шпитальна хірургія. Журнал імені ЛЯ Ковльчука. – 2018. – №. 1. – С. 93-96.
- 67.КИМ А. А., ИНДИАМИНОВ С. И., ШОЙИМОВ Ш. У. СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ПОВРЕЖДЕНИЙ У ДЕТЕЙ-ПЕШЕХОДОВ ПРИ АВТОМОБИЛЬНЫХ ТРАВМАХ //Т [a_XW [i [S US S_S^[ùe YfcS^]. – С. 215.
- 68.Мансур Т. М., Вохидов Ж. Ж. ОПТИМИЗАЦИЯ СОВРЕМЕННЫХ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ ДИФФУЗНОЙ АЛОПЕЦИИ //SCIENTIFIC APPROACH TO THE MODERN EDUCATION SYSTEM. – 2023. – Т. 2. – №. 14. – С. 200-214.
- 69.Мансур Т. М., Вохидов Ж. Ж. СОВРЕМЕННОЙ МЕТОДЫ АЛОПЕЦИЯ ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ //SCIENTIFIC APPROACH TO THE MODERN EDUCATION SYSTEM. – 2023. – Т. 2. – №. 14. – С. 225-233.
- 70.Мансур Т. М., Вохидов Ж. Ж. СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЕЗНИ ВИТИЛИГО //SCIENTIFIC APPROACH TO THE MODERN EDUCATION SYSTEM. – 2023. – Т. 2. – №. 14. – С. 234-244.
- 71.Мардонов Б. А., Шербеков У. А., Вохидов Ж. Ж. Современные подходы к лечению пациентов с вентральными грыжами симультанными патологиями //Клінічна та експериментальна патологія. – 2018. – №. 17, № 3. – С. 118-125.
- 72.Напасов И. З., Хамдамов Б. З., Бойманов Ф. Х. ОСОБЕННОСТИ ПОВРЕЖДЕНИЙ СВЯЗОЧНЫХ СТРУКТУР СУСТАВОВ //Наука и инновация. – 2023. – Т. 1. – №. 4. – С. 36-42.
- 73.Рамих Э. А. Повреждения грудного и поясничного отделов позвоночника //Хирургия позвоночника. – 2008. – №. 2. – С. 94-114.

74. Саидмурадов К. Б. и др. ХИРУРГИЧЕСКИЙ ПОДХОД К ЛЕЧЕНИЮ БОЛЬНЫХ С ПОСТТРАВМАТИЧЕСКИМИ РУБЦОВЫМИ СТРИКТУРАМИ МАГИСТРАЛЬНЫХ ЖЕЛЧНЫХ ПРОТОКОВ // Молодежь и медицинская наука в XXI веке. – 2018. – С. 434-436.
75. Сайинаев Ф. К. и др. МИНИИНВАЗИВНЫЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВА В ЛЕЧЕНИИ ВАРИКОЗНОЙ БОЛЕЗНИ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ // Молодежь и медицинская наука в XXI веке. – 2018. – С. 436-438.
76. Толибов М. М. и др. ОПТИМИЗАЦИЯ К ЛЕЧЕНИЮ ТЯЖЕЛЫХ ОБОЖЖЕННЫХ БОЛЬНЫХ // SCIENTIFIC APPROACH TO THE MODERN EDUCATION SYSTEM. – 2023. – Т. 2. – №. 14. – С. 190-199.
77. Хамдамов Б. З., Бойманов Ф. Х., Кулиев Ш. Э. ПОВРЕЖДЕНИЙ СВЯЗОЧНЫХ СТРУКТУР СУСТАВОВ // Наука и инновация. – 2023. – Т. 1. – №. 4. – С. 59-64.
78. Хамдамов Б. З., Бойманов Ф. Х., Кулиев Ш. Э. ПОВРЕЖДЕНИЙ СВЯЗОЧНЫХ СТРУКТУР СУСТАВОВ // Наука и инновация. – 2023. – Т. 1. – №. 4. – С. 59-64.
79. Шамсиев А. М. и др. МАЛОИНВАЗИВНЫЙ МЕТОД ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ЭХИНОКОККОЗ ЛЕГКИХ // Наука и инновация. – 2023. – Т. 1. – №. 3. – С. 79-81.
80. Шамсиев А. М. и др. Программа для определения качества жизни пациентов после перенесенной герниопластики по поводу послеоперационных вентральных грыж // Агентство по интеллектуальной собственности Республики Узбекистан. – 2018.
81. Шербеков У. А., Алиева С. З. К., Вохидов Ж. Ж. Тактика ведения больных желчекаменной болезнью с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией // Academy. – 2018. – Т. 2. – №. 6 (33). – С. 85-89.
82. ШОДИКУЛОВА Г. З. и др. OSHQOZON ICHAK TRAKTI YUQORI QISMI PATOLOGIYASI BO'LGAN BEMORLARDA BIRIKTIRUVCHI TO'QIMA DIPLAZIYASI KECISHINING KLINIK-LABORATOR XUSUSIYATLARI // ЖУРНАЛ ГЕПАТО-ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ. – 2023. – Т. 4. – №. 2.
83. Шодикулова Г. З., Вохидов Ж. Ж. ОПТИМИЗАЦИЯ МЕТОДОВ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА // THE THEORY OF RECENT SCIENTIFIC RESEARCH IN THE FIELD OF PEDAGOGY. – 2023. – Т. 1. – №. 6. – С. 56-67.
84. Шодикулова Г. З., Вохидов Ж. Ж. СОВРЕМЕННЫЕ ВЗГЛЯДЫ НА ДИАГНОСТИКУ И ЛЕЧЕНИЕ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ) // THE THEORY OF RECENT SCIENTIFIC RESEARCH IN THE FIELD OF PEDAGOGY. – 2023. – Т. 1. – №. 6. – С. 101-112.

- 85.Шопулатов И. Б., Бойманов Ф. Х. КЛАССИФИКАЦИЯ ТРАВМАТИЧЕСКИХ ПОВРЕЖДЕНИЙ КИСТЕЙ //Новый день в медицине. – 2020. – №. 2. – С. 269-271.
- 86.Эгамбердиев А. А. и др. Усовершенствованный метод ненатяжной герниоаллопластики при паховых грыжах //Молодежь и медицинская наука в XXI веке. – 2018. – С. 448-450.
- 87.Эшбеков М. А., Бойманов Ф. Х. ИММУНОКОМПЛЕКСНЫЕ МЕХАНИЗМЫ В ТЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОГО ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТА //International Bulletin of Applied Science and Technology. – 2023. – Т. 3. – №. 4. – С. 847-851.