

ТОШКЕНТ ТИББИЁТ УНИВЕРСИТЕТИ ХУДУДИДАГИ ИЛМИЙ  
ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc. 06/2025.27.12.Tib.01.02. РАҚАМЛИ  
ИЛМИЙ КЕНГАШ АСОСИДАГИ БИР МАРОТАБАЛИК  
ИЛМИЙ КЕНГАШ  
РЕСПУБЛИКА ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН ГЕМАТОЛОГИЯ ИЛМИЙ –  
АМАЛИЙ ТИББИЁТ МАРКАЗИ

АСРАРОВА НИГОРА МИРФОЗИЛ КИЗИ

ЎЗБЕКИСТОНДА МИЕЛОМ КАСАЛЛИГИНИНГ РИВОЖЛАНИШИНИ  
ЭПИДЕМИОЛОГИК ВА КЛИНИК-ПАТОГЕНЕТИК ЖИҲАТЛАРИ

14.00.29 – Гематология ва трансфузиология  
14.00.16 – Нормал ва патологик физиология

ТИББИЁТ ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ФАН ДОКТОРИ (DSc)  
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ

ТОШКЕНТ – 2026

УЎК: 618.39 :616.151.5 - 056.7 : 577.21 - 089.888.11

Тиббиёт фанлари бўйича фан доктори (DSc) диссертацияси  
автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора наук (DSc) по  
медицинским наукам

Content of Dissertation Abstract of doctor of Science dissertation (DSc)  
on  
medical sciences

**Асрарова Нигора Мирфозил кизи**

Ўзбекистонда миелом касаллигининг ривожланишини  
эпидемиологик ва клиник-патогенетик жиҳатлари..... 3

**Асрарова Нигора Мирфозил кизи**

Эпидемиологические и клинико-патогенетические аспекты  
развития миеломной болезни в Узбекистане..... 31

**Asrarova Nigora Mirfozil qizi**

Epidemiological and clinical-pathogenetic aspects of the  
development of myeloma disease in Uzbekistan..... 59

**Эълон қилинган ишлар рўйхати**

Список опубликованных работ  
List of published works..... 66

Тиббиёт фанлари бўйича доктори (DSc) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси олий таълим, фан ва инновациялар вазирлиги ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида № В2023.4.Dsc/Tib968 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Республика ихтисослаштирилган гематология илмий-амалий тиббиёт марказида бажарилган.

Диссертация автореферати икки тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгашнинг веб- саҳифасида ([www.tma.uz](http://www.tma.uz)) ва "ZiyoNet" Ахборот таълим порталида ([www.ziyounet.uz](http://www.ziyounet.uz)) жойлаштирилган.

**Илмий маслахатчилар:**

**Каюмов Абдурахмон Абдумавлянович**  
тиббиёт фанлари доктори, профессор  
**Азимова Севара Баходировна**  
тиббиёт фанлари доктори, профессор

**Расмий оппонентлар:**

**Ирискулов Бахтиёр Уктамович**  
тиббиёт фанлари доктори, профессор  
**Убайдуллаева Зухра Ибрагимовна**  
тиббиёт фанлари доктори, профессор.  
**Баховадинов Бурхонидин**  
тиббиёт фанлари доктори, профессор

**Етакчи ташкилот:** Абу Али ибн Сино номидаги Бухоро давлат тиббиёт институти.

Диссертация ҳимояси Тошкент давлат тиббиёт Университети ҳузуридаги DSc. 06/2025.27.12.Tib.01.02 рақамли Илмий кенгаш асосидаги бир маротабалик Илмий кенгаш \_\_\_\_ йил "\_\_-" \_\_\_\_\_ соат \_\_\_\_даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил:100109, Тошкент ш., Олмазор тумани, Фаробий кўчаси, 2-уй. Тел./факс:(+99878)150-78-25; e-mail: [tta2005@mail.ru](mailto:tta2005@mail.ru)).

Диссертация билан Тошкент тиббиёт Университетининг Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (\_\_\_\_ рақами билан рўйхатга олинган). (Манзил: 100109, Тошкент ш., Олмазор тумани, Фаробий кўчаси, 2-уй. Тел./факс: (+99878)150-78-14.

Диссертация автореферати тарқатилган сана: « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2026 йил.

(жўнатма протоколи реестри № \_\_\_\_ « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2026 йил).

**А.Г. Гадаев**

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш раиси, тиббиёт фанлари доктори, профессор

**Д.А. Набиева**

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш илмий котиби, тиббиёт фанлари доктори, профессор

**Ш.А. Бабажанова**

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш қошидаги илмий семинар раиси, тиббиёт фанлари доктори, профессор

## **КИРИШ (фан доктори (DSc) диссертация анотацияси)**

**Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати.** Миелом касаллиги ҳозирги кунда гематология соҳасидаги долзарб илмий муаммолардан бири ҳисобланиб, унинг тарқалиш кўрсаткичларининг барқарор ўсиши, клиник кўринишининг полиморфизми, кеч ташхислаш ва оғир асоратларнинг ривожланиши билан оғир кечиши касалликни эрта аниқлаш ва даволашга муқобил ёндашувларни чуқур илмий асослаш заруратини келтириб чиқаради. Эпидемиологик тадқиқотлар маълумотларига кўра, миелом касаллиги барча онкологик хасталикларнинг 1 фоизини, гемобластозлар орасида эса 20 фоизгачани ташкил этади. Европа мамлакатларида ҳар йили ҳар 100 000 аҳолига ўртача 4 та янги ҳолат тўғри келади. Бунда касалланишнинг барқарор ўсиши кузатилмоқда, бу нафақат диагностика усулларининг такомиллашуви билан, балки хавф омилларининг таъсирини кучайиши билан ҳам изоҳланиши мумкин.

Жаҳон миқёсида миелом касаллиги суяк кўмигида плазматик ҳужайраларнинг патологик пролиферацияси, моноклонал иммуноглобулин ишлаб чиқарилиши ва остеолитик шикастланишларнинг ривожланиши билан тавсифланадиган хавфли лимфопротрофилик касаллик сифатида тан олинган. Касалликнинг ривожланишида генетик ва эпигенетик ўзгаришлар, ионлаштирувчи радиация, кимёвий канцерогенлар ва ноқулай экологик омилларнинг аҳамиятли таъсири муҳим роль ўйнайди. Патогенезда муҳим ролни цитокин тизими томонидан тартибга солинадиган остеокластлар ва остеобластлар фаолияти ўртасидаги мувозанат ўйнайди, улар орасида интерлейкин-6 асосий патогенетик омил ҳисобланади ва унинг гиперсекрецияси ўсимта ҳужайраларининг фаол кўпайиши ва касалликнинг ривожланиши билан чамбарчас боғлиқ.

Мамлакатимизда миелом касаллигининг тарқалиш кўрсаткичлари ва учраш даражаси ҳозирги вақтга қадар етарли даражада ўрганилмаган. Тизимли ва ишончли эпидемиологик маълумотларнинг мавжуд эмаслиги касалликнинг ҳақиқий тарқалиш миқёсини аниқлашни, аҳолига кўрсатилаётган тиббий ёрдамни режалаштиришни ҳамда самарали профилактик тамойилларни ишлаб чиқишни сезиларли даражада қийинлаштиради. Янги Ўзбекистонни 2022–2026 йилларга мўлжалланган ривожлантириш стратегиясининг еттита устувор йўналишига мувофиқ аҳоли саломатлигини мустаҳкамлаш, тиббиёт амалиётига замонавий технологияларни жорий этиш, илмий тадқиқотларни ривожлантириш, ижтимоий аҳамиятга эга касалликларнинг олдини олиш ва даволашнинг самарали механизмларини яратишга алоҳида эътибор қаратилмоқда. Улар орасида онкогематологик касалликларга, шу

жумладан ўлим даражаси юқори бўлган ва ўсиш тенденциясига эга бўлган кўп сонли миеломага қарши кураш муҳим ўрин тутди. Шу муносабат билан 2022–2026-йилларда Янги Ўзбекистонни ривожлантириш стратегиясининг еттита устувор йўналишига мувофиқ аҳолига тиббий ёрдам кўрсатишни янги босқичга кўтариш, «...бирламчи тиббий-санитария ёрдами билан аҳолига кўрсатилаётган малакали хизматлар сифатини ошириш» каби вазифалар белгиланган....»<sup>1</sup>. Юқоридаги стратегик вазифалардан келиб чиқиб, Ўзбекистон Республикасида диагностика, профилактика ва беморларга тиббий ёрдам кўрсатишни ташкил этишни такомиллаштириш йўналишларини кейинчалик ишлаб чиққан ҳолда кўп миеломанинг пайдо бўлиши ва кечиши учун хавф омилларини башорат қилиш тизимини илмий асослаш мақсадга мувофиқ саналади.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 28 январдаги ПФ–60-сон «2022-2026 йилларга мўлжалланган Янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегияси тўғрисида»ги, 2018 йил 7 декабрдаги ПФ-5590-сон “Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлар тўғрисида”ги Фармонлари, 2017 йил 20 июндаги ПҚ-3071-сон “2017-2021-йилларда Ўзбекистон Республикаси аҳолисига ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатишни янада ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида”ги, 2018 йил 18 декабрдаги ПҚ-4063-сон “Юқумли бўлмаган касалликларнинг олдини олиш, соғлом турмуш тарзини қўллаб-қувватлаш ва аҳолининг жисмоний фаоллиги даражасини ошириш чора-тадбирлари тўғрисида”ги қарорлари ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

**Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мувофиқлиги.** Мазкур тадқиқот республика фан ва технологиялари ривожланишининг VI. «Тиббиёт ва фармакология» устувор йўналишига мувофиқ бажарилган.

**Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий тадқиқотлар шарҳи**<sup>2</sup>

Жаҳоннинг етакчи илмий марказлари ва университетларида миелом касаллигининг эпидемиологик қонуниятлари, клиник кўринишлари ва патогенетик механизмларини чуқур ўрганишга

<sup>1</sup>Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 28 январдаги ПФ–60-сон «2022-2026 йилларга мўлжалланган Янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегияси тўғрисида»ги Фармони.

<sup>2</sup> Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий тадқиқотлар шарҳи: [www.washington.edu](http://www.washington.edu), [www.ku.edu](http://www.ku.edu), [www.atlantaoralpathology.com](http://www.atlantaoralpathology.com), [www.univr.it](http://www.univr.it), [www.unipv.it](http://www.unipv.it), [www.uksh.de](http://www.uksh.de), [www.keio.ac.jp](http://www.keio.ac.jp), [www.ico.gencat.cat](http://www.ico.gencat.cat), [www.uoa.gr](http://www.uoa.gr), [www.ufsc.br](http://www.ufsc.br), [www.yonsei.ac.kr](http://www.yonsei.ac.kr), [www.sydney.edu.au](http://www.sydney.edu.au), [www.jazanu.edu.sa](http://www.jazanu.edu.sa), [www.](http://www.) Разработано на основе сайтов [edu.in](http://edu.in), [www.rnioi.ru](http://www.rnioi.ru), [www.cancercenter.uz](http://www.cancercenter.uz), [www.toshvilonko.uz](http://www.toshvilonko.uz).

қаратилган кенг кўламли тадқиқотлар олиб борилмоқда. Асосий эътибор эрта ташхислаш усулларини такомиллаштириш, даволаш ёндашувларини оптималлаштириш ва беморларнинг яшаб қолиш даражасини ошириш ҳамда ҳаёт сифатини яхшилашга қаратилган инновацион даволаш стратегияларини ишлаб чиқишга қаратилмоқда. Ушбу йўналиш билан фаол шуғулланаётган хорижий муассасалар орасида Миллий онкология институти (National Cancer Institute, Қоҳира, Миср), Людвиг-Максимилиан Мюнхен университети (Ludwig Maximilian University of Munich, Германия), JIS университети (JIS University, Агарпара, Ҳиндистон), Қирол Абдулазиз университети (King Abdulaziz University, Жидда, Саудия Арабистони), Сидней университети (The University of Sydney, Австралия), Вашингтон университети (University of Washington, Сиэтл, АҚШ) ва Қироллик технология институти (Kungliga Tekniska Högskolan,, Стокгоlm, Швеция) ни ажратиш мумкин.

Ўзбекистон Республикасида онкогематология, жумладан, кўп миелома соҳасида илмий тадқиқотларни ривожлантиришга ҳам эътибор қаратилмоқда. Замонавий диагностика технологияларини жорий этиш, мутахассисларнинг малакасини ошириш, халқаро даволаш стандартларини миллий соғлиқни сақлаш тизимига мослаштириш бўйича ишлар олиб борилмоқда. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти (ЖССТ) маълумотларига кўра, кўп миелом онкогематологик касалликлар ичида етакчи ўринлардан бирини эгаллайди. Касаллик даражаси минтақалар бўйича сезиларли даражада фарқ қилади: соғлиқни сақлаш тизими ривожланган мамлакатларда (АҚШ, Канада ва Европа давлатлари) касалликни аниқлаш кўрсаткичлари Осиё ва Марказий Осиё мамлакатларига қараганда анча юқори. Мазкур тафовут нафақат диагностика имкониятларининг ривожланиши, балки хавф омиллари, жумладан, атроф-муҳит ва ижтимоий шароитлар таркибидаги фарқлар билан ҳам изоҳланади. Бу қонуниятларни ўрганиш жаҳон тажрибасини миллий шароитга мослаштириш ва Ўзбекистон Республикасида кўп миеломани даволаш самарадорлигини оширишда муҳим аҳамиятга эга. Вашингтон ва Калифорния университети (АҚШ) ва Сидней университети (Австралия) каби тадқиқот марказлари базасида олиб борилган тадқиқотлар шуни кўрсатадики, миеломнинг эпидемиологик даражасида атроф-муҳитнинг ифлосланиши, радиация таъсири ва касбий хавфлар, шунингдек, генетик мойиллик каби омиллар алоҳида аҳамиятга эга.

Миелом касаллигининг клиник кечиши ва патогенетик асосларини ўрганиш ҳам илмий изланишларнинг муҳим объекти ҳисобланади. The Lancet Oncology ва Blood журналларида эълон қилинган илмий тадқиқотлар миелома патогенезида молекуляр-генетик механизмларнинг аҳамиятини таъкидлайди. Масалан, TP53, KRAS ва NRAS генларида кузатиладиган мутациялар касалликнинг

авж олишида муҳим рол ўйнашини кўрсатган. Бундан ташқари, Миллий Саратон Институти (Қоҳира, Миср) ҳамда Людвиг-Максимилиан университети (Германия) тадқиқотларига кўра, миелома ҳужайралари билан суяк кўмиги микромуҳитини ташкил этувчи остеокластлар, фибробластлар ва бошқа стромал ҳужайралар ўртасидаги ўзаро таъсир ўсма ҳужайраларнинг ҳаётчанлигини қўллаб-қувватлайди ҳамда уларнинг терапевтик таъсирга чидамлилигини оширади. Мазкур натижалар миелом касаллигини самарали даволашнинг янги стратегияларини ишлаб чиқиш учун ўсма ҳужайра микромуҳитини чуқур ўрганиш муҳим аҳамият касб этишини таъкидлайди.

Мавжуд маълумотларнинг чекланганлигига қарамай, Ўзбекистонда миелома ташхиси ва даволаш сифатини яхшилашга қаратилган қадамлар амалга оширилмоқда. Бу борадаги илмий изланишлар, жумладан, Тошкент давлат тиббиёт университети, Республика ихтисослаштирилган онкология ва тиббий радиология илмий-амалий тиббиёт маркази каби муассасалар фаолияти йўлга қўйилгани муҳим қадамдир. Миеломанинг эпидемиологияси ва клиник-патогенетикаси бўйича халқаро тадқиқотлар шарҳи шуни кўрсатадики, бу касаллик атроф-муҳит, генетик ва ижтимоий жиҳатларни ўз ичига олган комплекс ёндашувни талаб қилади. Ўзбекистонда касалликнинг ўзига хос хусусиятларини аниқлаш, диагностика ва даволаш усулларини оптималлаштириш бўйича тадқиқотларни ривожлантиришни давом эттириш муҳим аҳамиятга эга. Мавжуд тадқиқотлар шуни кўрсатадики, ресурслар чекланган шароитларда миелома билан самарали курашиш учун мақсадли терапия ва иммунотерапия каби янги даволаш усулларининг мавжудлигини яхшилаш зарур.

**Муаммонинг ўрганилганлик даражаси.** Миелом касаллигининг эпидемиологияси, патогенези, шунингдек уни ташхислаш ва даволашнинг замонавий усуллари бўйича тадқиқотлар жаҳон миқёсида фаол олиб борилмоқда. Миеломанинг олдини олиш ва даволаш самарадорлигини ошириш учун турли мамлакатлардаги тадқиқот марказлари ва университетлари норматив-ҳуқуқий базани такомиллаштириш ва янги терапевтик ёндашувларни жорий этиш устида ишламоқда. Масалан, Вашингтон университети (АҚШ), Сидней университети (Австралия), Миллий рак институти (Миср) ва бошқа муассасаларда ўтказилган тадқиқотлар эрта ташхис қўйиш ва миеломани даволашга комплекс ёндашув беморларнинг прогнозини сезиларли даражада яхшилашини кўрсатди.

Хусусан, эпидемиологик тадқиқотлар миелома ривожланишида генетик мойиллик, атроф-муҳитга таъсир қилиш (масалан, ташқи муҳит ифлосланиши) ва касбий хавфлар каби омилларнинг аҳамиятини таъкидлайди. Миеломанинг ривожланишидаги ҳужайра микро муҳитининг ролига ҳам катта эътибор қаратилмоқда, бу эса

янада самарали терапевтик стратегияларни ишлаб чиқиш учун асос бўлиши мумкин.

Ўзбекистонда миелома эпидемиологияси бўйича тадқиқотлар дастлабки босқичда, бироқ бу соҳада илмий базани ривожлантириш бўйича қадамлар бошланган. Масалан, Тошкент давлат тиббиёт университети ва Ўзбекистон Республика онкология марказида миелома билан касалланиш ҳоллари ўрганилиб, диагностика ва даволаш усуллари такомиллаштирилмоқда. Шу билан бирга, мамлакатда турли ҳудудларда миеломанинг тарқалиши ва ўзига хос хавф омилларини аниқлашга қаратилган эпидемиологик тадқиқотларни ривожлантириш зарурияти мавжуд.

Сўнги маълумотларга кўра, Ўзбекистонда миелома юқори ривожланган мамлакатларга қараганда камроқ учрайди. Бироқ, чекланган маълумотлар базаси ва касаллик ҳақида этарли маълумот йўқлиги сабабли, ҳолатлар этарлича ўрганилмаган. Шунинг учун миелома билан касалланишнинг маҳаллий хусусиятларини аниқлаш ва халқаро амалиётни Ўзбекистон шароитига мослаштиришга қаратилган тадқиқотларни давом эттириш муҳим аҳамиятга эга. Турли мамлакатларда миелома соҳасидаги тадқиқотлар фаол ривожланишда давом этмоқда ва Ўзбекистонда миеломанинг олдини олиш, даволаш ва даволашнинг янада самарали моделларини яратиш учун халқаро тажрибадан фойдаланиш муҳим аҳамиятга эга.

**Диссертация тадқиқотининг диссертация бажарилган илмий марказнинг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги.** Диссертация иши Республика ихтисослаштирилган гематология илмий марказининг режаси доирасида Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2020 йил 29 октябрдаги ПФ-6097-сонли Фармониға мувофиқ “Аҳолининг ҳаёт сифатини яхшилаш ва касалликларнинг олдини олишга қаратилган соғлиқни сақлашни бошқаришнинг замонавий усуллари” (2021-2023йй.) мавзуси доирасида бажарилган.

**Тадқиқотнинг мақсади:** миелом касаллигининг тарқалиши, касалланиш ва ўлим кўрсаткичларини аниқлайдиган клиник-эпидемиологик хусусиятларини баҳолаш ҳамда касалликнинг турли босқичларида асоратлар ривожланишини белгилаб берувчи хавф омилларини башорати аҳамиятини аниқлашдан иборат.

**Тадқиқотнинг вазифалари:**

яллиғланиш маркерлари, остеокласт фаоллигининг ортиши, остеобласт фаоллигининг сусайиши ролини ўрганиш ҳамда ушбу омилларнинг миелом касаллиги патогенезида суяк шикастланишига таъсирини аниқлаш;

$\beta_2$ -микроглобулин ва  $\beta$ -CrossLaps каби биокимёвий маркерларнинг қон реологик бузилишлари, шу жумладан плазма қовушқоқлиги ва оқувчанлиги билан боғлиқлигини баҳолаш ҳамда D витамини етишмовчилигининг таъсирини ўрганиш;

парапротеин ва  $\beta_2$ -микроглобулин тўпланишининг буйрак фаолиятига таъсири ва уларнинг буйрак етишмовчилиги ривожланишидаги аҳамияти ҳамда буйрак дисфункцияси ва гематологик кўрсаткичларнинг ўзгариши ўртасидаги боғлиқликни таҳлил қилиш;

миелом касаллигининг клиник кўринишлари, микробиологик кўрсаткичлар билан гематологик кўрсаткичлар ўртасидаги боғлиқликни баҳолаш ҳамда ушбу кўрсаткичларга боғлиқ равишда суяк асоратларининг учраш даражасини аниқлаш;

гематологик ва патофизиологик маълумотларни ҳисобга олган ҳолда кўп сонли миелом касаллигини ташхислаш алгоритми ишлаб чиқиш, биокимёвий ва гематологик кўрсаткичларнинг таҳлили асосида касаллик башорати ҳамда муқобил даволаш танлови учун мезонлар таклиф этиш.

**Тадқиқотнинг объекти** сифатида Республика ихтисослаштирилган гематология илмий марказида стационар даволанган, G-иммунокимёвий вариантли кўп сонли миелом касаллиги ташхиси қўйилган касалликнинг турли босқичларидаги 18 ёшдан 76 ёшгача бўлган ва клиник баённомаларга мувофиқ даволанган беморлар олинган.

**Тадқиқотнинг предмети** сифатида Республика ихтисослаштирилган гематология илмий маркази гематология бўлимида стационар даволанган беморлар орасидан тасодифий танлаб олинган контингентда ўрганилган клиник-лаборатор ва диагностик кўрсаткичлар мажмуасидан иборат бўлиб, миелом касаллиги ташхиси ва верификацияси амалдаги халқаро ва миллий мезонларга, шу жумладан морфологик, иммуногистокимёвий ва иммунокимёвий баҳолашга, шунингдек, парапротеинлар спектрини ва суяк илиги шикастланиш даражасини аниқлашга қатъий мувофиқ, касаллик клиник кўринишларини, лаборатория ва инструментал маълумотларни ҳар томонлама таҳлил қилиш асосида амалга оширилган.

**Тадқиқот усуллари.** Ушбу диссертация тадқиқоти доирасида замонавий инструментал, клиник-лаборатор, биокимёвий ҳамда статистик-таҳлилий усуллар мажмуаси қўлланилди. Қўлланилган усуллар беморларнинг клиник ҳолатини ҳар томонлама баҳолашга, кўп сонли миелом касаллигининг кечишидаги патогенетик механизмларни аниқлашга, шунингдек олинган натижаларни далилларга асосланган тиббиёт тамойилларига мувофиқ ҳолда статистик қайта ишлаш ва илмий талқин қилишга йўналтирилган.

**Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:**

гиперқовушқоқликни эрта аниқлаш ва остеолиз ҳамда буйрак дисфункцияси билан боғлиқ касалликларни башорат қилиш учун мустақил белгилар сифатида қон қовушқоқлиги билан  $\beta_2$ -

микроглобулин ва  $\beta$ -CrossLaps даражалари ўртасида боғлиқлик аҳамияти аниқланган;

миелом касаллигида қон қовушқоқлигига D витамини танқислигининг таъсири унинг яллиғланиш ва ўта ёпишқоқликнинг кучайишига олиб келиши билан ифодаланиб, касалликни даволашда D витаминининг ўрни аҳамиятли экани асосланган;

миелом касаллиги билан оғриган беморларда қон ҳужайралари таркибидаги ўзгаришлар ва парапротеинлар даражаси каби гематологик бузилишлар ҳамда қоннинг реологик хусусиятлари ўртасидаги корреляциялар баҳоланиб, суяк асоратлар хавфини аниқроқ башорат қилиш имконини бериши аниқланган;

$\beta$ - CrossLaps даражасининг ошиши билан кечадиган фаол суяк сўрилиши яллиғланиш ва қон ёпишқоқлигига таъсир кўрсатиб, бу эса антибиотикорезистентликни ҳисобга олган ҳолда остеобластик фаоллик ва яллиғланишни бартараф этишга, шунингдек асоратларни олдини олишга қаратилган янги даволаш тамойилларини зарурияти асосланган;

миелом касаллигида лаборатор, биокимёвий ва патофизиологик кўрсаткичларнинг интеграцияси касалликни эрта ташхислаш ва прогнозлаш даражасини ошириши, даволаш ечимларини оптималлаштиришга хизмат қилиши асосланган.

**Тадқиқотнинг амалий натижалари** қуйидагилардан иборат:

миелом касаллиги билан оғриган беморларда суяк илигидан аниқланган ўзгаришлар суяк тизими томонидан асоратларни башорат қилиш ва ўз вақтида мақсадли терапевтик аралашувларни ўтказиш учун амалий асос бўлиб хизмат қилади;

олинган натижалар ва хулосалар миелом касаллигини ташхислаш ва даволаш тамойилларини оптималлаштиришга ёрдам беради, шунингдек, уларни клиник амалиётда қўшимча диагностик ва прогностик мезонлар сифатида қўллаш имконини беради;

тадқиқот давомида Бетта-Crosslab, остеокальцин, витамин D, кальций каби кўрсаткичлар бўйича олинган натижалар миелом касаллигининг патогенези ҳақидаги фундаментал тасаввурларни чуқурлаштиришга, тизимли бузилишлар билан касалликнинг клиник кечиши ўртасидаги ўзаро боғлиқликни аниқлашга ёрдам беради

Суяк ва буйрак тизимлари томонидан аниқланган бузилишлар миелома касаллиги билан оғриган беморларда ички органларда патологик ўзгаришларнинг ривожланишига оид хавф гуруҳларини эрта шакллантириш зарурлигини тасдиқлайди, бу эса профилактика ва даволаш тадбирларини такомиллаштиришда муҳим аҳамиятга эга.

**Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги** замонавий илмий ёндашувлар мажмуасидан фойдаланиш, қўлланиладиган усулларнинг юқори информативлиги, уларнинг назарий ва амалий асослилиги, ўрганилаётган объектларнинг етарлилиги, замонавий диагностика технологияларидан фойдаланилганлиги, бир-бирини тўлдирувчи

клиник, анамнестик, биокимёвий, инструментал ва статистик усулларга таянилгани, шунингдек, компьютер технологияларидан фойдаланган ҳолда маълумотларга ишлов берилгани билан, тадқиқот давомида олинган натижаларнинг маҳаллий ва хорижий илмий изланишлар билан солиштирилганлиги билан асосланади.

#### **Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти.**

Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти миелом касаллигининг клиник, патогенетик, эпидемиологик ҳамда молекуляр механизмларини чуқур таҳлил қилиш орқали ушбу касаллик ҳақидаги мавжуд илмий билимларни чуьурлаштириш билан изоҳланади. Касаллик ташхисоти, башорати ва даволашни яхшилаш учун Миелом касаллигининг патофизиологик асослари гематологик кўрсаткичлар, жумладан парапротеин концентрацияси, қон ҳужайралари таркиби, суяк илиги реологик хусусиятлари ва ҳужайра фаоллигидаги ўзгаришлар ўртасидаги ўзаро боғлиқлик асосида ўрганилди. Олинган натижалар касалликнинг ривожланишига ҳисса қўшадиган омиллар ҳақидаги тушунчаларни кенгайтиради, касаллик профилактикаси ва даволашнинг потенциал мақсадларини аниқлайди ва миелома диагностикаси ва даволашда келажакдаги тадқиқот йўналишларини асослайди. Ушбу иш патогенез асосида ётган биологик жараёнларни яхлит тушунишга ёрдам беради, клиник амалиётда шахсийлаштирилган ёндашувларни амалга ошириш учун имкониятлар очади.

Тадқиқотнинг амалий аҳамияти олинган маълумотларни Ўзбекистон Республикасида миеломани ташхислаш ва даволаш бўйича клиник кўрсатмалар ва протоколларни ишлаб чиқиш ва такомиллаштиришда потенциал қўллашда аниёланади. Тадқиқот натижаларини амалга ошириш тиббий ёрдам сифатини яхшилашга, беморларнинг башорати ва ҳаёт сифатини яхшилашга, узоқ муддатли касалланиш ва асоратларни камайтиришга ёрдам беради. Бундан ташқари, натижалар хавф гуруҳларини шакллантириш ва профилактика чораларини амалга оширишда беморларнинг маҳаллий экологик ва генетик хусусиятларини ҳисобга олиш имконини беради.

**Тадқиқот натижаларини жорий этилиши** Миелом касаллиги билан оғриган беморларда молекуляр ва биокимёвий кўрсаткичларни аниқлаш бўйича олинган илмий натижалар асосида касалликнинг фаоллигини баҳолаш, башоратини аниқлаш ва индивидуал даволаш тактикасини танлаш имконини берувчи комплекс диагностик ёндашув ишлаб чиқилган.

Ўзбекистонда миелом касаллигининг ривожланишини эпидемиологик ва клиник-патогенетик жиҳатларини баҳолаш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

*биринчи илмий янгилик:* гиперқовушқоқликни эрта аниқлаш ва остеолиз ҳамда буйрак дисфункцияси билан боғлиқ касалликларни

башорат қилиш учун мустақил белгилар сифатида қон қовушқоқлиги билан  $\beta$ 2-микроглобулин ва  $\beta$ -CrossLaps даражалари ўртасида боғлиқлик аҳамияти аниқланганлиги Хоразм вилояти кўп тармоқли тиббиёт маркази 2025-йил 26-феврал 58-И -сонли ва Бухоро вилояти кўп тармоқли тиббиёт маркази 2025-йил 21-феврал 38-сонли буйруқлари билан амалиётга жорий этилган. (Соғлиқни сақлаш вазирлиги 2026 йил 16 февралдаги 03/06-сон хулосаси). *Ижтимоий самарадорлиги:* ташхислаш ва даволашнинг янги усуллари жорий этиш миелом касаллигини эрта аниқлашга, асоратлар частотасини камайтиришга ва беморларнинг ҳаёт сифатини яхшилашга, меҳнат қобилиятини сақлаб қолишга, ногиронлик ва эрта ўлим даражасини камайтиришга ёрдам беради, бу эса ижтимоий барқарорликни мустаҳкамлашга хизмат қилади. *Иқтисодий самарадорлик:* замонавий диагностика ва даволаш ёндашувларини жорий этиш натижасида шифохонада ётиш муддатлари ва қўшимча харажатлар қисқариши ҳисобига маблағ тежалишини, меҳнат қобилиятининг тикланиши ва асоратлар учраш даражасининг камайишини таъминлайди. *Хулоса:* ушбу кўрсаткичларни аниқланиши гипервискоз синдромни эрта ташхислаш, шунингдек, остеолит ва буйрак дисфункциясини башорат қилиш учун мустақил маркерлар сифатида қўллаш имкониятини беради.

*Иккинчи илмий янгилик:* миелом касаллигида қон қовушқоқлигига D витамини танқислигининг таъсири унинг яллиғланиш ва ўта ёпишқоқликнинг кучайишига олиб келиши билан ифодаланиб, касалликни даволашда D витаминининг ўрни аҳамиятли экани асосланганлиги Хоразм вилояти кўп тармоқли тиббиёт маркази 2025-йил 26-феврал 58-И -сонли ва Бухоро вилояти кўп тармоқли тиббиёт маркази 2025-йил 21-феврал 38-сонли буйруқлари билан амалиётга жорий этилган. (Соғлиқни сақлаш вазирлиги 2026 йил 16 февралдаги 03/06-сон хулосаси). *Ижтимоий самарадорлиги:* ташхислашнинг янги усуллари жорий этиш миелом касаллигини суяк тизими асоратларини баҳолаш самарадорлигини 57% оширишга эришилди. *Иқтисодий самарадорлик:* замонавий диагностика ва даволаш ёндашувларини жорий этиш натижасида суяк асоратлари билан шифохонада ётиш муддатлари ва қўшимча харажатлар қисқаришини таъминлайди. *Хулоса:* миелом касаллигида D витамини танқислигининг қон қовушқоқлигининг ошишига, яллиғланиш фаоллигининг кучайишига ва гипервискоз синдром ривожланишига таъсири баҳолаш имконини беради, суяк асоратларини башоратлаш орқали меҳнат қобилиятининг тикланиши ва асоратларни башоратлар самарани таъминлайди.

*Учинчи илмий янгилик:* миелом касаллиги билан оғриган беморларда қон ҳужайралари таркибидаги ўзгаришлар ва парапротеинлар даражаси каби гематологик бузилишлар ҳамда қоннинг реологик хусусиятлари ўртасидаги корреляциялар баҳоланиб,

суяк асоратлар хавфини аниқроқ башорат қилиш имконини бериши аниқланганлиги Хоразм вилояти кўп тармоқли тиббиёт маркази 2025-йил 26-феврал 58-И -сонли ва Бухоро вилояти кўп тармоқли тиббиёт маркази 2025-йил 21-феврал 38-сонли буйруқлари билан амалиётга жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги 2026 йил 16 февралдаги 03/06-сон хулосаси). *Ижтимоий самарадорлиги:* башоратларнинг янги усулларини жорий этиш миелом касаллигини нефрологик асоратларини 61% эрта аниқлаш орқали буйруқ фаолиятини сақлаб қолишга, ногиронлик ва эрта ўлим даражасини камайтиришга ёрдам беради. *Иқтисодий самарадорлик:* ушбу ёндашувларини жорий этиш натижасида шифохонада ётиш муддатлари ва диализ хизматларига бўлган қўшимча харажатлар қисқариши натижасида, бюджет маблағ тежалишини таъминлайди. *Хулоса:* нефрологик асоратларини башоратлаш орқали диализ хизматларига бўладиган харажатларни сезиларли қисқариши натижасида қўшимча ижтимоий-иқтисодий самарани таъминлайди.

*тўртинчи илмий янгилик:*  $\beta$ -CrossLaps даражасининг ошиши билан кечадиган фаол суяк сўрилиши яллиғланиш ва қон ёпишқоқлигига таъсир кўрсатиб, бу эса антибиотикорезистентликни ҳисобга олган ҳолда остеобластик фаоллик ва яллиғланишни бартараф этишга, шунингдек асоратларни олдини олишга қаратилган янги даволаш тамойилларини зарурияти асосланганлиги Хоразм вилояти кўп тармоқли тиббиёт маркази 2025-йил 26-феврал 58-И -сонли ва Бухоро вилояти кўп тармоқли тиббиёт маркази 2025-йил 21-феврал 38-сонли буйруқлари билан амалиётга жорий этилган. (Соғлиқни сақлаш вазирлиги 2026 йил 16 февралдаги 03/06-сон хулосаси). *Ижтимоий самарадорлиги:* янги усулларини жорий этиш миелом касаллигининг инфекцион асоратларини эрта аниқлашга, асоратлар оғирлик даражасини камайтиришга ва беморларнинг ҳаёт сифатини яхшилашга ёрдам беради. *Иқтисодий самарадорлик:* замонавий ёндашувларини жорий этиш натижасида беморларни шифохонага келгунича ва шифохонада ётиш муддатларида инфекцион қўзғатувчилар ва уларнинг антибиотикларга сезгирлигини башоратлаш орқали қўшимча харажатлар қисқаришини таъминлайди. *Хулоса:* антибиотикларни буюришни олдиндан билган ҳолда, инфекцион асоратларни оғирлашишини олдини олиш ва қўшимча дори воситаларга эҳтиёжни камайтиришни таъминлайди.

*бешинчи илмий янгилик:* миелом касаллигида лаборатор, биокимёвий ва патофизиологик кўрсаткичларнинг интеграцияси касалликни эрта ташхислаш ва прогнозлаш даражасини ошириши, даволаш ечимларини оптималлаштиришга хизмат қилиши асослангани Хоразм вилояти кўп тармоқли тиббиёт маркази 2025-йил 26-феврал 58-И -сонли ва Бухоро вилояти кўп тармоқли тиббиёт маркази 2025-йил 21-феврал 38-сонли буйруқлари билан амалиётга жорий этилган. (Соғлиқни сақлаш вазирлиги 2026 йил 16 февралдаги

03/06-сон хулосаси). *Ижтимоий самарадорлиги*: интеграл ёндошув орқали миелом касаллигини асоратлар учраши ва уларни олдини олиш, меҳнат қобилиятини сақлаб қолишга ва асоратлар билан боғлиқ эрта ўлим даражасини камайтиришга ёрдам беради. *Иқтисодий самарадорлиги*: замонавий лаборатор ташхислаш ва қон реологик хоссалари билан интеграл баҳолаш натижасида, асоратларнинг патогенетик ва патофизиологик хусусиятиларини ўрганиш, асоратларни олдини олиш ва уларни патогенетик даволаш усулларини жорий этиш. *Хулоса*: асоратларни патогенетик ва патофизиологик хусусиятларини билган холда, қон реологик хусусиятларидаги ўзгаришларни қайта тиклаш орқали асоратлар учрашини камайиши қўшимча ижтимоий-иқтисодий самарани таъминлайди. *Хулоса*: Ўзбекистонда миелом касаллиги асосан 60 ёшдан ошган аҳолида юқори даражада учрайди, ҳудудлар бўйича тарқалиш ва клиник кўринишларда сезиларли фарқлар мавжуд бўлиб, ISS ва биомаркерлар ( $\beta_2$ -микроглобулин, альбумин, витамин D) прогностик аҳамиятга эга, скелет ва нефропатия асоратлари эса омон қолишни кескин пасайтиради. Шу тариқа, диссертация натижалари касалликни эрта аниқлаш, хавфни стратификация қилиш ва индивидуал терапия стратегияларини ишлаб чиқиш зарурлигини кўрсатади.

**Тадқиқот натижаларининг апробацияси.** Мазкур тадқиқот натижалари 6 та илмий-амалий анжуманларда, жумладан, 4 та халқаро ва 2 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

**Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги.** Диссертация мавзуси бўйича жами 17 та илмий иш чоп этилган бўлиб, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 11 та мақола, жумладан, 9 таси республика ва 2 таси хорижий журналларда нашр этилган.

**Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми.** Диссертация таркиби кириш, етти боб, хулоса, амалий тавсиялар, фойдаланилган адабиётлар рўйхати ва иловалардан иборат. Диссертация ҳажми 208 бетни ташкил этган.

## ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

**Кириш** қисмида ўтказилган тадқиқотларнинг долзарблиги ва зарурати асосланган, тадқиқотнинг мақсади ва вазифалари, объект ва предметлари тавсифланган, республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги асосланган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари тақдим этилган, олинган натижаларнинг илмий ва амалий аҳамияти очиқ берилган,

тадқиқот натижаларини амалиётга жорий қилиш, нашр этилган ишлар ва диссертация тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг «**Миелом касаллиги этиопатогенезининг замонавий жиҳатлари**» деб номланган биринчи бобида тадқиқот мавзуси бўйича маҳаллий ва хорижий адабиётлар кенг шарҳи келтирилган. Ушбу бобда миелом касаллиги ривожланишида иштирок этувчи асосий этиологик омиллар, патогенетик механизмлар ҳамда касаллик шаклланишининг босқичлари батафсил ёритилган. Шунингдек, миелом касаллигининг эпидемиологиясини ўрганишга доир замонавий ёндашувлар ва унинг турли популяцияларда тарқалишининг ўзига хос хусусиятларига алоҳида эътибор қаратилган.

Миелом касаллигининг этиологиясига бағишланган бўлимда плазматик ҳужайраларнинг нормал физиологик фаолияти бузилишига олиб келувчи молекуляр ва ҳужайравий механизмлар таҳлил қилинган. Касаллик ривожланишида муҳим аҳамият касб этувчи асосий генетик ва эпигенетик ўзгаришлар батафсил кўриб чиқилган ҳамда ўсма микроатроф муҳитининг миелома шаклланишидаги роли ва унинг патогенетик аҳамияти ёритилган.

Шунингдек, ушбу бобда миелом касаллигида суяк тўқимаси, буйрақлар, асаб тизими ва бошқа органларнинг зарарланиш масалаларига ҳам алоҳида урғу берилган. Ушбу органлар шикастланишининг клиник кўринишлари ҳамда уларнинг ривожланиш механизмлари таҳлил қилинган. Шу нуқтаи назардан, касалликни эрта ташхислаш ва беморларни динамик кузатишнинг аҳамияти асослаб берилган.

Диссертациянинг «**Тадқиқот материаллари ва усуллари**» деб номланган иккинчи бобида тадқиқот объекти ва предмети, шунингдек, тадқиқот иши давомида қўлланилган клиник, лаборатор ва инструментал усуллар батафсил баён этилган. Тадқиқот 2018–2023 йиллар давомида Республика ихтисослаштирилган гематология илмий-амалий тиббиёт марказида амалга оширилган.

Тадқиқотга миелом касаллиги ташхиси қўйилган 208 нафар бемор киритилган бўлиб, улар асосий гуруҳни ташкил этди. 2008-2013 йилларда кузатилган 127 нафар бемордан иборат ретроспектив гуруҳ, ҳамда ёши ва жинси бўйича асосий гуруҳдаги беморлар билан таққосланадиган 90 нафар амалий соғлом шахслардан иборат назорат гуруҳи қўшимча равишда шакллантирилди.

Тадқиқотга миелом касаллиги ташхиси қўйилган жами 208 нафар бемор жалб қилинган бўлиб, улар асосий (миелом касаллиги билан оғриган 208 нафар бемор), ретроспектив (2008–2013 йиллар давомида кузатилган 127 нафар бемор) ҳамда назорат гуруҳи (асосий гуруҳ беморларига ёши ва жинси бўйича мувофиқ келадиган 90 нафар амалий соғлом шахслар)дан иборат бўлган.

Беморларнинг клиник ҳолати ва касаллик прогнози комплекс баҳоланиб, улар чуқур клиник, лаборатор ва биокимёвий текширувлардан ўтказилган. Қон зардобида парапротеин миқдорини аниқлаш,  $\beta$ 2-микроглобулин, остеокальцин каби биокимёвий маркерларни баҳолаш учун лаборатор тадқиқотлар амалга оширилган. Шунингдек, суяк тўқимаси ва ички органлар шикастланиш даражасини аниқлаш мақсадида рентгенологик ва магнит-резонанс томография (МРТ) каби замонавий инструментал текширув усуллари қўлланилган. Миелом касаллиги патогенезида иштирок этувчи асосий иммунологик омилларни аниқлаш учун иммунологик тадқиқотлар ўтказилган

Олинган натижаларни статистик қайта ишлаш STATISTICA 6.0 статистик пакети ва Microsoft Excel дастурлари ёрдамида амалга оширилган. Гуруҳлар ўртасидаги фарқларнинг ишончилиги Стъюдентнинг t-тести орқали баҳоланиб,  $p < 0,05$  даражаси статистик аҳамиятли деб қабул қилинган. Натижалар ўртача қийматлар ва стандарт оғиш ( $M \pm SD$ ) кўринишида тақдим этилган.

Диссертациянинг учинчи боби «**Ўзбекистон Республикасида миелом касаллигининг эпидемиологик хусусиятлари ва яшовчанлик кўрсаткичларини башоратлаш**» деб номланиб, унда Ўзбекистон Республикасида миелом касаллиги ташхиси қўйилган беморларда касалликнинг тарқалиш хусусиятлари ҳамда яшовчанлик кўрсаткичлари таҳлил қилинган. Яшовчанлик кўрсаткичларининг башорати беморларнинг клиник кузатувлари асосида, жумладан, умр кўриш давомийлигига таъсир этувчи асосий омиллар таҳлили орқали баҳоланган.

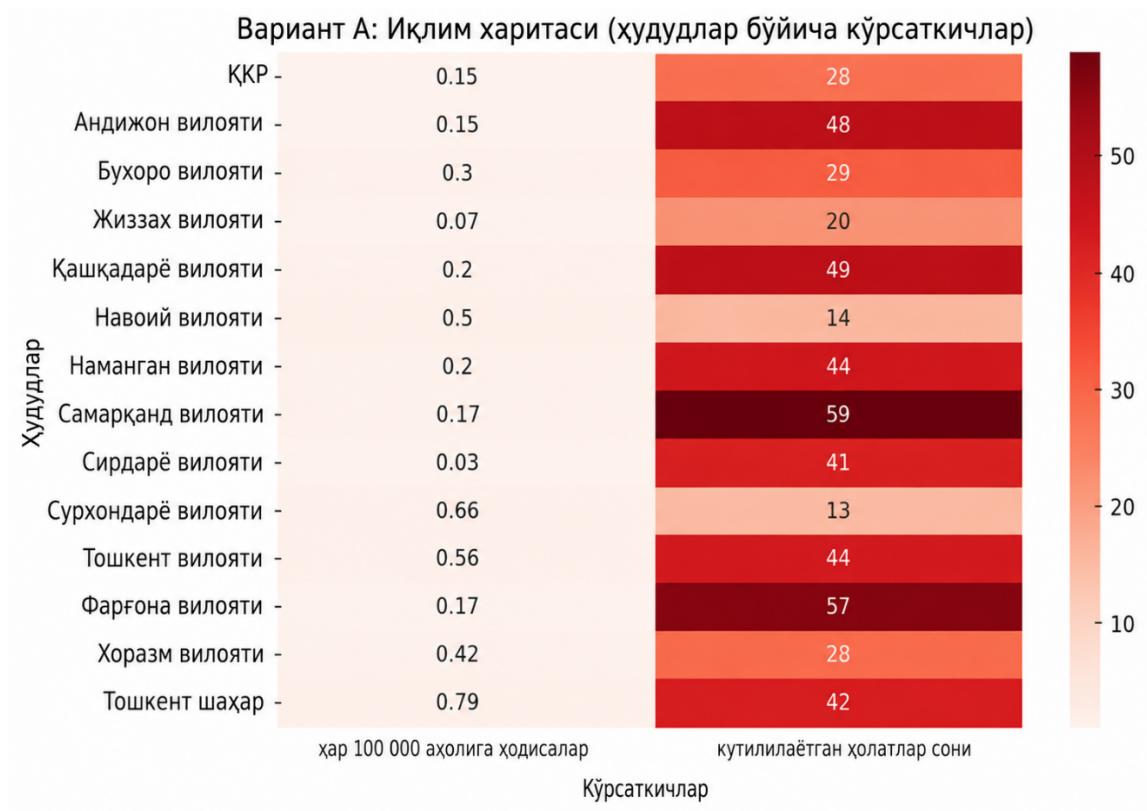
2018–2023 йиллар оралиғида Ўзбекистон Республикасида жами 4348 та миелом касаллигига чалиниш ҳолати қайд этилган бўлиб, уларнинг 46,7%ни аёллар ва 53,3% ни эркеклар ташкил этган. Беморларнинг ўртача ёши 55,9 ёш бўлиб, касаллик асосан 50–70 ёш оралиғида кузатилган.

Миелом касаллигининг энг юқори аниқланиш даражаси Тошкент шаҳрида (аҳолининг ҳар 100 000 нафарига 23 ҳолат), Тошкент вилоятида (17 ҳолат), шунингдек, Самарқанд, Қашқадарё ва Фарғона вилоятларида (ҳар бирида 7 ҳолатдан) қайд этилган. Бу кўрсаткичлар аҳолининг зич жойлашиши, тиббий саводхонлик даражаси ҳамда замонавий ташхислаш усулларида фойдаланиш имкониятлари билан изоҳланади. Сирдарё ва Жиззах вилоятларида эса касалликнинг яқка ҳолатлари қайд этилган (1-расм).

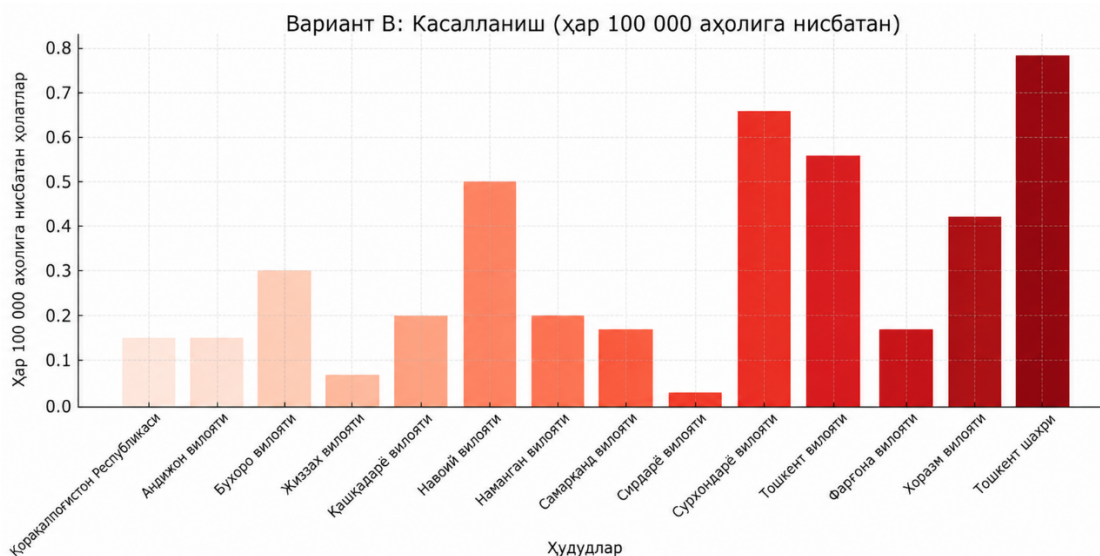
Гематологик ёрдамга мурожаатлар динамикаси таҳлили касалланиш даражаси ва даволанган беморлар сонининг йиллар давомида барқарор ўсишини кўрсатди. Даволанган беморлар сонининг ортиши замонавий кимётерапия воситалари ва қўллаб-қувватловчи даволаш усулларида мавжудлиги кенгайгани билан боғлиқ. Хусусан, 2018 йилда 259 нафар бемор даволанган бўлса, 2023

йилга келиб, бу кўрсаткич 883 нафарга етган. 2018–2023 йиллар оралиғида янги ҳолатлар сонининг таҳлили 2022 йилда касалланиш даражаси 2018 йилга нисбатан 1,9 баравар ошганини кўрсатди. COVID-19 пандемиясига қарамай, 2020 ва 2021 йилларда янги беморлар сони мос равишда 1,8 ва 1,5 бараварга ошган.

Таdqиқотда иштирок этган 208 нафар беморнинг 109 нафари (53,3%) эркаклар, 99 нафари (46,7%) аёллар бўлган. Энг юқори касалланиш даражаси 60–70 ёш гуруҳида қайд этилган бўлиб, бу барча беморларнинг 55,1%ини ташкил этган.



**1-расм. Ўзбекистоннинг турли ҳудудларида миелом касаллигининг эпидемиологик хусусиятлари**

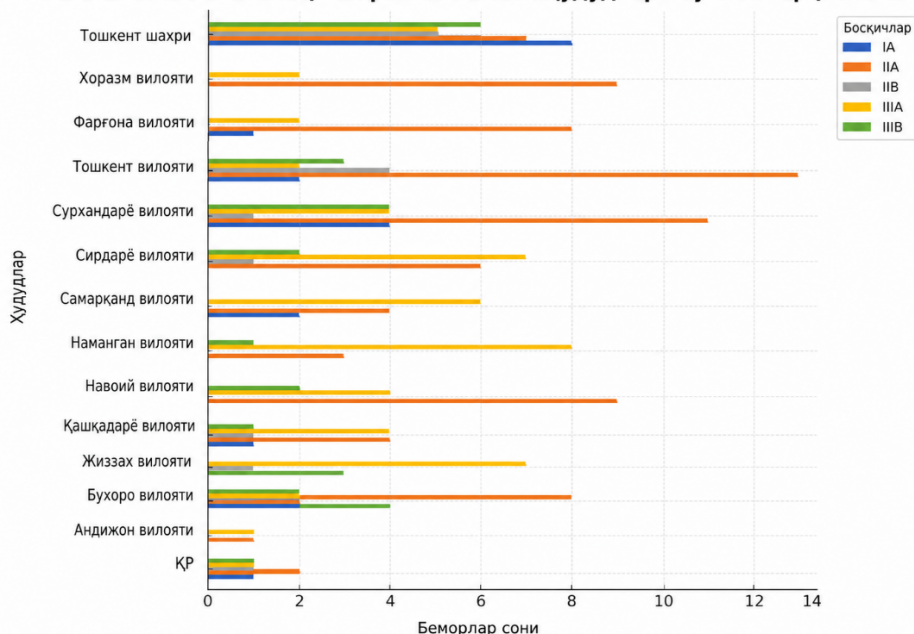


Тадқиқот гуруҳининг 90% дан ортиғини 60 ёшдан ошган беморлар ташкил этди, уларнинг 35,6% 70 ёшдан ошган. 50 ёшгача бўлган шахсларда касалланиш даражаси атиги 1,9%ни ташкил этди. Бу маълумотлар ёшга хос эпидемиологик мониторингнинг аҳамиятини тасдиқлайди.

Durie–Salmon таснифига мувофиқ баҳоланган беморлар орасида 112 нафар (53,8%) бемор эрта босқичларда (IA+IIA), 81 нафар (38,9%) эса ривожланган босқичларда (IIIA+IIIB) аниқланган. IA босқичида беморлар улушининг камлиги (9,6%) эрта ташхис қўйиш самарадорлигининг етарли эмаслигини кўрсатади. Энг кўп учраган босқич IIA (44,2%) бўлиб, касалликнинг ўртача оғирлик даражасини ифодалайди. Кеч ташхис қўйиш ҳолатлари ва III босқичдаги беморлар улушининг юқорилиги, айниқса 50–55 ёшдан ошган аҳоли орасида скрининг ва эрта ташхислаш чораларини такомиллаштириш зарурлигини кўрсатади. Шунингдек, буйрак фаолияти ва суяк тизими асоратларини мунтазам мониторинг қилиш, айниқса IIB ва III босқичларда муҳим аҳамиятга эга эканлиги таъкидланган.

Ўзбекистон Республикаси минтақалари кесимида миелом касаллигининг босқичлари бўйича тарқалишини таҳлил қилиш шуни кўрсатдики, касалликнинг ривожланган босқичлари (IIIA ва IIIB) Тошкент шаҳри, Сурхондарё, Наманган, Сирдарё, Самарқанд ва Бухоро вилоятларида кўпроқ учраган. Дастлабки босқичлар (IA ва IIA) эса Қорақалпоғистон Республикаси, Қашқадарё ва Фарғона вилоятларида кўпроқ қайд этилган (2-расм).

Миелом касаллиги босқичлари Ўзбекистон ҳудудлари бўйича тарқалганлиги



## 2-расм. Ўзбекистонда миелом билан касалланишнинг ҳудудлараро динамикаси ва ўзгарувчанлиги

Тошкент шаҳрида миелом касаллигининг барча босқичлари нисбатан мувозанатли тақсимланган бўлиб, бу ҳолат пойтахтда ташхис қўйиш имкониятларининг кенглиги ҳамда республика бўйича оғир ва мураккаб клиник ҳолатларнинг ҳудудлардан ихтисослаштирилган марказларга йўналтирилиши билан изоҳланиши мумкин. Шу билан бирга, Наманган, Сирдарё ва Жиззах вилоятларида III босқич беморлар юқори улуши касалликнинг кўп ҳолларда кеч аниқланаётганидан далолат беради.

Касаллик босқичларининг минтақалар бўйича тақсимотидаги фарқлар статистик таҳлил натижалари билан ҳам тасдиқланди ( $\chi^2 = 4,36$ ;  $p = 4,36 \times 10^{-6}$ ), бу эса ҳудудлар ўртасида сезиларли эпидемиологик гетерогенлик мавжудлигини кўрсатади. Ривожланган босқичларнинг тарқалиши юқори кўрсаткичлари Наманган (75%), Сирдарё (56,2%) ва Жиззах (50%) вилоятларида қайд этилган бўлса, Фарғона ва Хоразм вилоятларида мазкур кўрсаткич 18,2% ни ташкил этган. Олинган натижалар, айниқса, мамлакатнинг жанубий ва шарқий ҳудудларида аҳоли ўртасида скрининг тадбирларини кучайтириш, бирламчи тиббий бўғинда миелом касаллигини эрта аниқлаш имкониятларини такомиллаштириш ҳамда шифокорларнинг онкологик ҳушёрлигини ошириш зарурлигини кўрсатади.

Яшовчанлик кўрсаткичларини баҳолаш мақсадида 2008–2013 йиллар оралиғида миелом касаллиги билан оғриган 127 нафар беморда ретроспектив таҳлил ўтказилди. Беморларнинг ўртача ёши 63 ёшни ташкил этиб, бунда беморларнинг 78% и 60 ёшдан юқори эди, бу эса касаллик ривожланишининг ёш омиллари билан узвий боғлиқ эканлигини тасдиқлайди. Таҳлил қилинган беморлар орасида аёллар

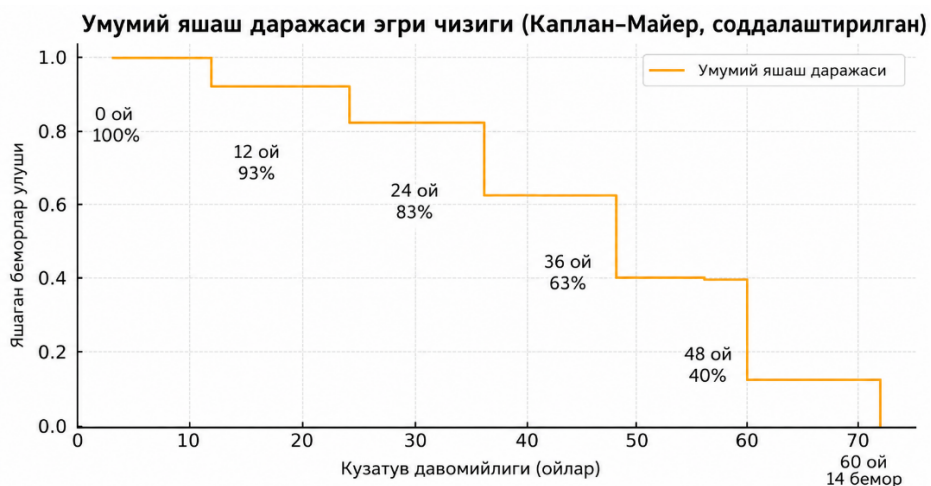
улуши устун бўлиб (62,8%), бу миелом касаллиги учун хос демографик хусусиятлардан бири ҳисобланади.

Умумий яшовчанлик кўрсаткичи ёш гуруҳларига боғлиқ ишончли фарқ қилди. Хусусан, 60 ёшгача бўлган беморларда умумий яшовчанлик медианаси 58,6 ойни ташкил этган бўлса, 60–70 ёш гуруҳида мазкур кўрсаткич 38,9 ойгача камайган ( $p < 0,05$ ). Танланма ҳажмининг чекланганлиги сабабли 70 ёшдан ошган беморлар гуруҳида яшовчанлик медиана кўрсаткичини ҳисоблаш имкони бўлмади. Кекса беморларда прогнознинг ёмонлашуви эҳтимол иммун тизими фаолиятининг пасайиши ҳамда ёндош хасталикларнинг учраш сони юқори бўлиши билан боғлиқ.

Диссертациянинг тўртинчи боби «**Миелом касаллиги терапияси шароитида халқаро босқичлаш тизими (ХБТ)нинг прогностик аҳамияти**» деб номланиб, ушбу бобда ХБТ тизимининг касаллик прогнозини баҳолашдаги ўрни ҳамда турли терапевтик ёндашувлар самарадорлигини аниқлашдаги аҳамияти таҳлил қилинган. Тадқиқот доирасида асосий гуруҳдаги 208 нафар бемор ҳамда ретроспектив гуруҳга киритилган 127 нафар беморнинг клиник-лаборатор кўрсаткичлари қиёсий таҳлил қилинди. Парапротеинларнинг ортиқча ишлаб чиқарилиши ва остеолиз жараёнлари билан боғлиқ ҳолда ривожланувчи буйрак етишмовчилигининг прогностик аҳамиятига алоҳида эътибор қаратилди.

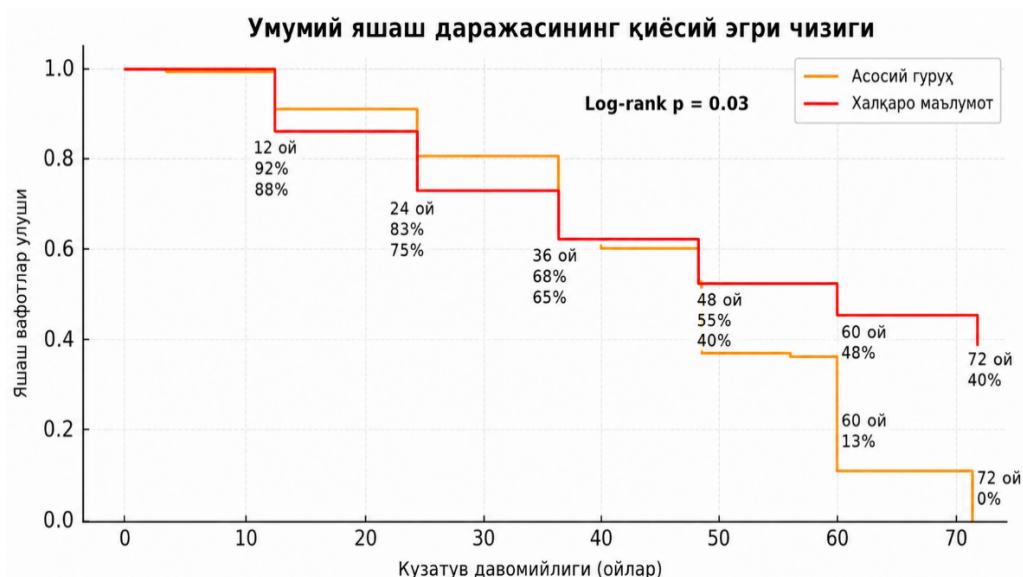
Асосий гуруҳ беморларининг 20,3% ида турли даражадаги буйрак дисфункцияси аниқланиб, бу ҳолат қон зардобиди креатинин миқдорининг ошиши билан тасдиқланди. Жумладан, 44 нафар беморда креатинин даражаси 125 мкмол/л дан юқори бўлиб, бу буйрак функциясининг клиник аҳамиятли даражада бузилганлигини кўрсатди. Креатинин миқдори 280–988 мкмол/л оралиғида бўлган оғир беморлар гуруҳида икки нафар беморга гемодиализ муолажаси ўтказилди.

Олинган натижалар ХБТ босқичлари билан буйрак функцияси кўрсаткичлари ўртасидаги боғлиқликни кўрсатиб, касаллик авж олиши билан буйрак етишмовчилиги хавфи ортиб боришини тасдиқлади. Бу ҳолат ХБТ тизимининг нафақат умумий прогнозни, балки аъзо асоратларининг оғирлигини баҳолашда ҳам муҳим клиник аҳамиятга эга эканлигидан далолат беради. Умумий яшовчанлик кўрсаткичлари Каплан–Майер усули ёрдамида таҳлил қилинди. Олинган натижаларга кўра, 12 ойлик яшовчанлик 85–87% ни, 24 ойлик кўрсаткич эса 65–68% ни ташкил этди. Кузатувнинг 72 ойлик (6 йиллик) даврида яшовчанлик эгри чизиғининг нол нуқтага яқинлашиши миелом касаллигида узоқ муддатли прогнознинг ноқулай эканлигини кўрсатди (3-расм).



**3-расм. Умумий яшовчанлик эгри чизиги (Каплан-Майер, соддалаштирилган)**

Тадқиқот натижаларига кўра, беморларда умумий яшовчанлик медианаси 30–32 ойни ташкил этди. Ушбу кўрсаткич анъанавий терапия (мельфалан + преднизолон) қўлланилган халқаро клиник тадқиқотлар маълумотлари билан мувофиқ бўлиб, уларда яшовчанлик медианаси 24–30 ойни ташкил этган.



**4-расм. Қиёсий яшовчанлик эгри чизиги**

Юқори дозали кимётерапияни аутологик ўзак хужайралари трансплантацияси (АЎХТ) билан биргаликда қўллаш клиник амалиётга жорий этилгандан сўнг, умумий яшовчанлик медианаси 45–55 ойгача ошгани ыайд этилган. Замонавий таргет ва

иммуномодуляцияловчи препаратлар қўлланилиши эса айрим беморларда яшовчанлик кўрсаткичларининг 70–80 ойдан ортишига олиб келган. Ушбу тадқиқотда олинган яшовчанлик эгри чизиғи асосан анъанавий даволаш натижаларини акс эттиради ва замонавий жаҳон маълумотлари билан қиёслаганда анча паст кўрсаткичларни намоён қилади. Бу ҳолат миелом касаллигини даволашда инновацион терапевтик ёндашувларни кенг жорий этиш, юқори дозали режимлар ва илдиз ҳужайралари трансплантациясини ўз вақтида қўллаш зарурлигини таъкидлайди. Миелом касаллиги билан оғриган беморларнинг умумий яшовчанлиги бўйича қиёсий таҳлил натижалари шуни кўрсатдики, тадқиқот гуруҳида умумий яшовчанлик медианаси тахминан 60 ойни ташкил этди, бу кўрсаткич халқаро тадқиқотлар маълумотларидан (стандарт терапия режимида 48–55 ой) юқори (4-расм).

Каплан–Майер таҳлилига кўра, кузатувнинг дастлабки 24 ойи давомида тадқиқот гуруҳи ва глобал маълумотлар учун яшовчанлик эгри чизиқлари ўзаро параллел характерга эга бўлди. Бироқ 36-ойдан бошлаб тадқиқот гуруҳида яшовчанлик кўрсаткичларининг нисбатан юқори тенденцияси кузатилди.

60 ойлик кузатувда тадқиқот гуруҳида умумий яшовчанлик 55–57% ни ташкил этган бўлса, халқаро маълумотларда мазкур кўрсаткич 45–50% даражасида қайд этилган. Бироқ 72 ойдан кейин яшовчанлик эгри чизиқларидаги фарқлар деярли тенглашди. Бу эса миелом касаллигининг қайталанувчан хусусиятини ҳамда узоқ муддатли прогнознинг чекланганлигини тасдиқлайди (1-жадвал).

## 1-жадвал

### Миелом касаллиги билан хасталанган беморларнинг яшовчанлик кўрсаткичларини таққослаш (тадқиқот гуруҳи ва глобал маълумотлар)

Кузатув даври	Асосий гуруҳ (n=208)	Жаҳон маълумотлари (нашр бўйича ўртача кўрсаткичлар)	Манбалар
1 йил (12 ой)	~92–94%	90–92%	Palumbo et al., 2015; Kumar et al., 2017
3 йил (36 ой)	~75–77%	70–72%	Kumar et al., 2017; Moreau et al., 2019
5 йил (60 ой)	~55–57%	45–50%	Mateos et al., 2018; Rajkumar, 2020
>7 йил (72+ ой)	~30–32%	25–28%	Cavo et al., 2017; GLOBOCAN data

Умумий яшовчанлик қиёсий таҳлили гуруҳлар ўртасида аҳамиятли фарқларни кўрсатди. Ретроспектив гуруҳида (n=127)

умумий яшовчанлик медианаси 36–40 ойни ташкил этди; 24 ойдан сўнг кескин пасайиш кузатилди ва 5 йиллик яшовчанлик қайд этилмади, бу эса анъанавий даволаш самарадорлигининг чекланганлигидан далолат беради. Тадқиқот гуруҳида (n=208) эса умумий яшовчанлик медианаси 55–60 ойни ташкил қилди. Уч йиллик яшовчанлик 60–65% ни, беш йиллик яшовчанлик эса 25–30% ни ташкил этди, бу замонавий даволаш усулларининг самарадорлигини тасдиқлайди.

Босқичлар бўйича таҳлил шуни кўрсатдики, IIIA босқичида яшаш давомийлиги ўртача 45,7 ойни, IIIB босқичида эса 24,2 ойни ташкил этди, бу эса эрта ташхис қўйишнинг муҳимлигини таъкидлайди. Бундан ташқари, буйрак функцияси сақланган беморларда яшаш давомийлиги юқори бўлди; креатинин даражаси юқори бўлган беморларда яшаш давомийлигининг медианаси 42 ойни ташкил этди (2-жадвал).

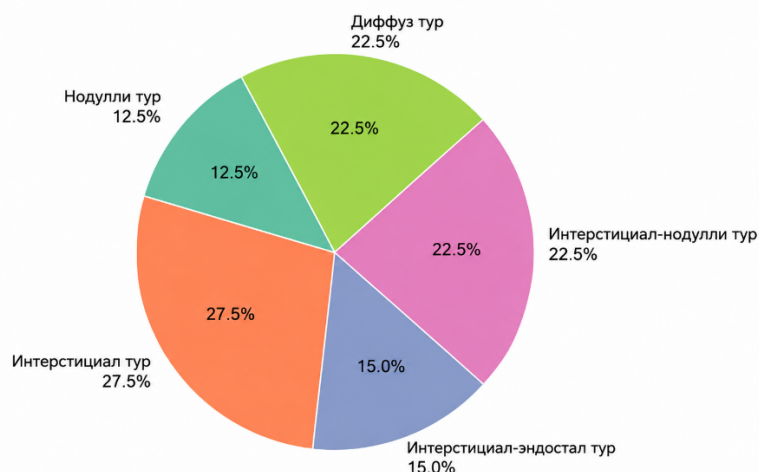
## 2-жадвал

### Дьюри-Салмон босқич тизимида кўра миелом касаллиги билан оғриган беморларнинг босқичма-босқич тақсимланиши

Миелома босқичлари	Асосий гуруҳ, n=208, n/%	Ретроспектив гуруҳ, n=127, n/%
IA	20/9,5%	4/3,11
IIA	92/44,5%	34/26,56%
IIB	15/7,3%	6/4,7%
IIIA	54/26,2%	61/48,44%
IIIB	27/12,5%	22/17,19%

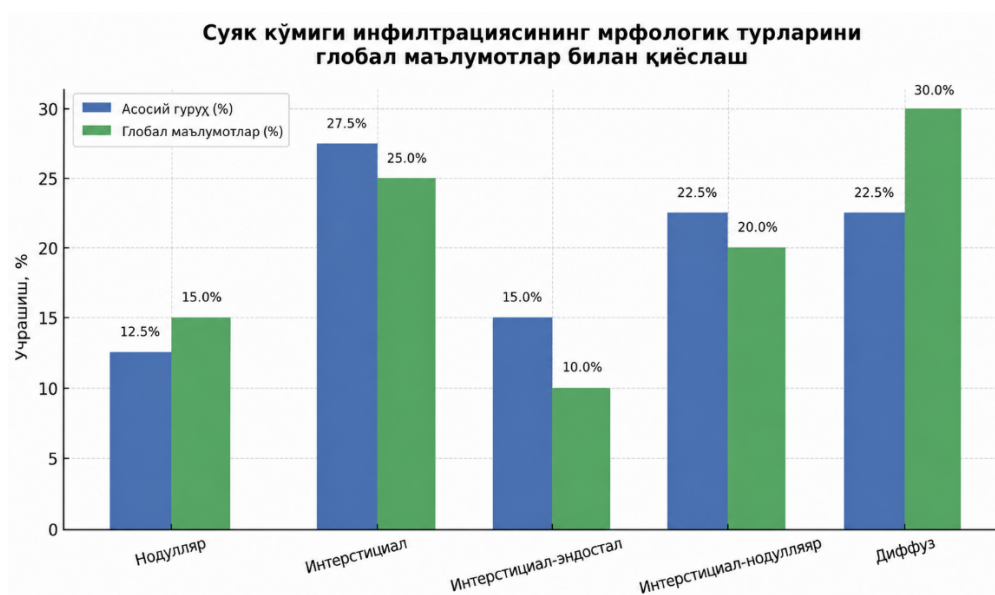
Диссертациянинг бешинчи боби «Миелом касаллигининг иммунокимёвий вариантлари ва уларнинг терапия самарадорлигига таъсири» деб номланиб, унда касалликнинг иммунологик турлари ҳамда уларнинг клиник кечиши ва даволаш натижаларига таъсири таҳлил қилинган.

Суяк кўмиги инфилтрациясининг морфологик турларининг тақсимланиши (n=40)



5-расм. Суяк кўмиги инфилтрациясининг морфологик турлари

Суяк кўмиги инфилтрациясининг морфологик турлари қуйидагича тақсимланди: тугунли – 12,5%, интерстициал – 27,5%, интерстициал-эндостеал – 15%, интерстициал-тугунли – 22,5% ва диффуз – 22,5%. Интерстициал ва диффуз шакллар устунлик қилиши ўсма юкининг юқорилиги ва касалликнинг кеч босқичда аниқланишини акс эттиради (5-расм).



6-расм. Суяк кўмиги инфилтрациясининг морфологик турларини глобал маълумотлар билан қиёслаш

Жаҳон маълумотлари билан таққослаш инфилтрация турларининг тақсимланиши ўхшаш эканлигини кўрсатди, бироқ интерстициал-эндостеал шаклнинг нисбатан юқори учраши ҳудудий когортанинг ўзига хос хусусиятлари ва эрта скрининг имкониятларининг чекланганлиги билан боғлиқ бўлиши мумкин. Периферик қонда ўсма ҳужайраларининг аниқланиши хавфни

стратификация қилиш ва даволаш тактикасини танлашда муҳим прогностик омил сифатида қаралади (6-расм).

Қон зардобдаги оқсил компонентлари — умумий оқсил,  $\beta_2$ -микроглобулин ва альбуминни лаборатор текшириш миелом касаллигини аниқ ташхислаш ва прогнозлашда муҳим аҳамиятга эга. Ушбу биомаркерлар касаллик босқичини белгилаш, хавф гуруҳларини аниқлаш ҳамда терапия самарадорлигини баҳолашда қўлланилади. Тадқиқотда миелома билан касалланган беморларнинг 4,3% ида периферик қонда ўсма ҳужайралари аниқланди, бу касалликнинг агрессив кечишидан далолат беради. Ўсма ҳужайраларининг ўртача миқдори 4,2% ни ташкил этиб, адабиёт маълумотларига мос келди. Суяк илигидаги плазматик ҳужайраларнинг ўртача миқдори 33,4% бўлиб, бу ташхис бўсағасидан юқори.

Периферик қонда ва суяк илигида плазматик ҳужайралар миқдори миелом касаллигининг прогнозини баҳолаш ва даволаш тактикасини танлашда муҳим мезон ҳисобланади. Тадқиқот давомида 208 нафар бемордан 9 нафарида периферик қонда ўсма ҳужайралари аниқланиб, уларнинг ўртача миқдори 4,2% ни ташкил этди. Суяк илигидаги плазматик ҳужайралар даражаси ўртача  $33,4 \pm 2,3\%$  бўлиб, диагностик жиҳатдан аҳамиятли кўрсаткич сифатида баҳоланди.

Тадқиқот натижалари миелом касаллиги билан оғриган беморларда нормал иммуноглобулинлар даражасининг пасайишини кўрсатди, бу иммунитетнинг сусайиши ва инфекцияларга мойилликнинг ортишига олиб келади. 208 беморнинг 116 нафарида бактериал инфекциялар аниқланиб, асосий қўзғатувчилар сифатида *Klebsiella pneumoniae* (8,6%) ва *Staphylococcus aureus* (15,5%) қайд этилди.

Клиник жиҳатдан энг кўп пневмония (62,3%), синусит (16,2%) ва сийдик йўллари инфекциялари (14,2%) кузатилди. 102 нафар беморга антибиотик терапия буюрилган бўлиб, кўп ҳолатларда цефалоспоринлар (цефтриаксон, цефоперазон — 61,7%) қўлланилди; заруратга кўра фторхинолонлар ва цефтриаксон/сульбактам тайинланди. Самарасизлик ҳолатларида, айниқса оғир пневмонияда, карбапенемлар қўлланилди.

Диссертациянинг олтинчи боби «**Миелом касаллигида гемореологик ва мембрана ўзгаришлари**» деб номланиб, унда миелома билан оғриган беморларда қон реологияси, ҳужайра мембранаси хусусиятлари ҳамда уларнинг клиник-биокимёвий кўрсаткичлар билан боғлиқлиги таҳлил қилинган.

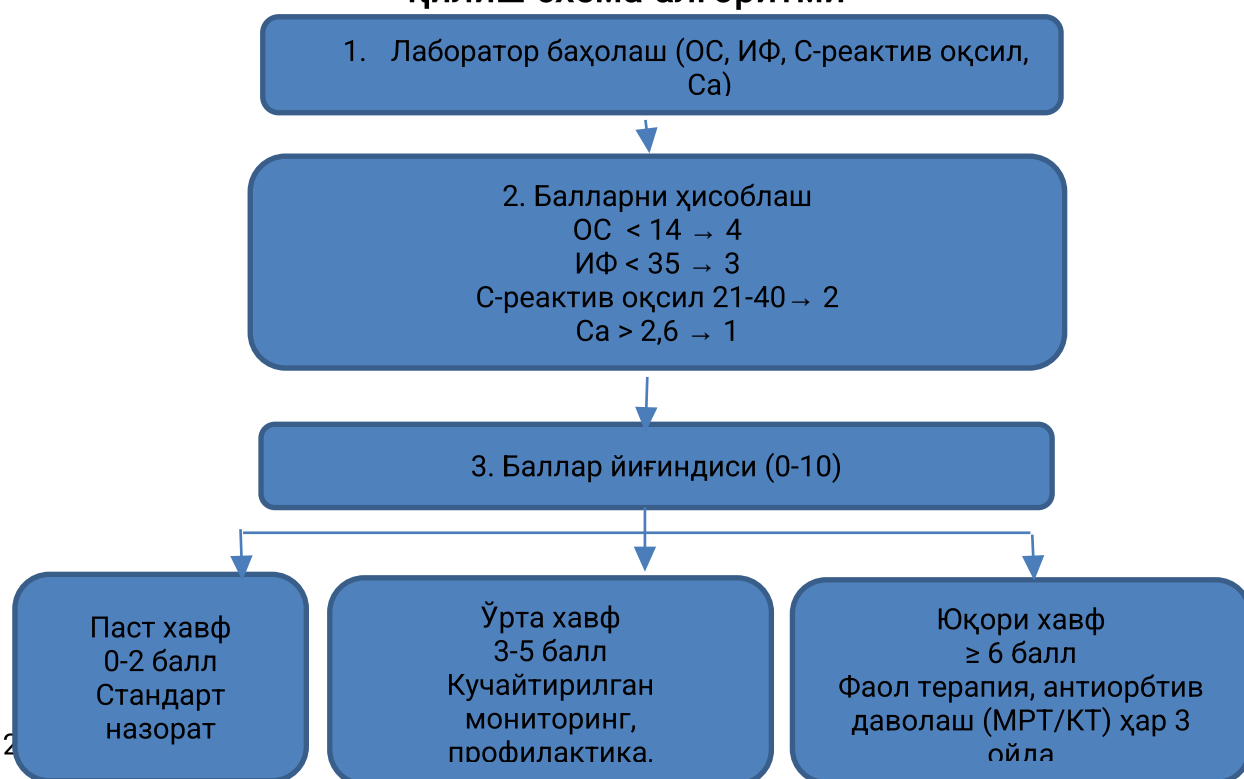
Миелом касаллиги қон реологик хусусиятларининг бузилиши билан кечади. Айланиб юрувчи парапротеинлар плазма қовушқоқлигини оширади, эритроцитлар мембранаси хусусиятларини ўзгартиради ва микроциркуляцияни издан чиқаради. Бу ҳолат гиперқовушқоқлик синдроми, аъзолар гипоперфузияси ва

полиорган етишмовчилиги ривожланиши учун шароит яратади. Қон қовушқоқлиги ва силжиш тезлиги таҳлили ISS I–II босқичларида қовушқоқлик минимал кучланиш зонасида 30,8% га, максимал кучланиш зонасида эса 45,3% га ошганини кўрсатди. ISS III босқичида эса қовушқоқликнинг янада ортиши ва силжиш тезлигининг 40–45% га камайиши қайд этилди, бу микроциркуляциянинг яққол бузилишларини тасдиқлайди.

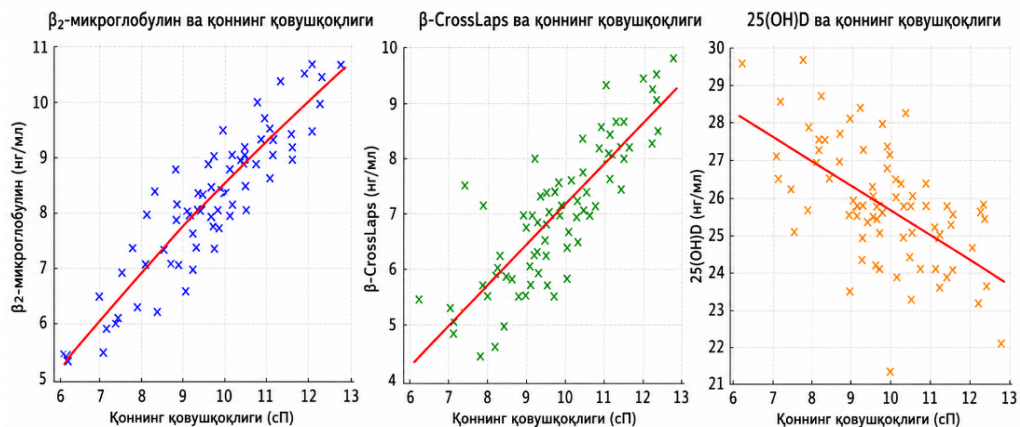
Гиперқовушқоқлик даражаси билан М-оқсил миқдори ўртасида ўртача мусбат корреляция аниқланди ( $r_s=0,47$ ;  $p<0,01$ ), бу ўсма фаоллигининг қон реологиясига бевосита таъсирини кўрсатади. Қон қовушқоқлиги ҳамда  $\beta_2$ -микроглобулин ва  $\beta$ -CrossLaps каби биомаркерларни динамик мониторинг қилиш миелом касаллигида қон томир асоратларини прогнозлаш ва гиперқовушқоқлик синдромини самарали бошқаришда муҳим аҳамиятга эга.

Миелома билан оғриган беморларда скелет асоратлари хавфини башорат қилишнинг оддий ва клиник жиҳатдан қўлланиладиган моделини ишлаб чиқиш мақсадида, суяк патологияси мавжудлиги билан статистик жиҳатдан сезиларли боғлиқликни кўрсатган лаборатория кўрсаткичлари таҳлил қилинди. Ҳисобланган имкониятлар нисбати (ИН) ва 95% ишонч оралиғи (ИО) асосида патогенетик аҳамиятга эга жараёнларни акс эттирувчи тўртта энг маълумотли маркер танлаб олинди: остеобластик фаолликнинг пасайиши, яллиғланиш цитокин жавобининг кучайиши ва суяк резорбциясининг фаоллашуви.

### Суяк асоратлари хавфи шкаласи бўйича клиник қарорлар қабул қилиш схема-алгоритми



Тадқиқот натижаларига кўра, D витамини етишмаслиги (25-OH D <20 нг/мл) миелом билан оғриган беморларда гиперқовушқоқлик хавфини 63% га оширади (p<0,05). D витамини суяк минерализацияси, иммун жавоби, эндотелиал функция ва тромбоцитлар фаоллигини бошқаришда иштирок этади. Унинг етишмаслиги яллиғланиш медиаторлари миқдорининг (IL-6, TNF-α) ортиши, суяк резорбциясининг кучайиши (β-CrossLaps ошиши), β<sub>2</sub>-микроглобулин клиренсининг пасайиши ва буйрак функциясининг бузилиши ва натижада қон қовушқоқлигининг ошишига олиб келади (7-расм).



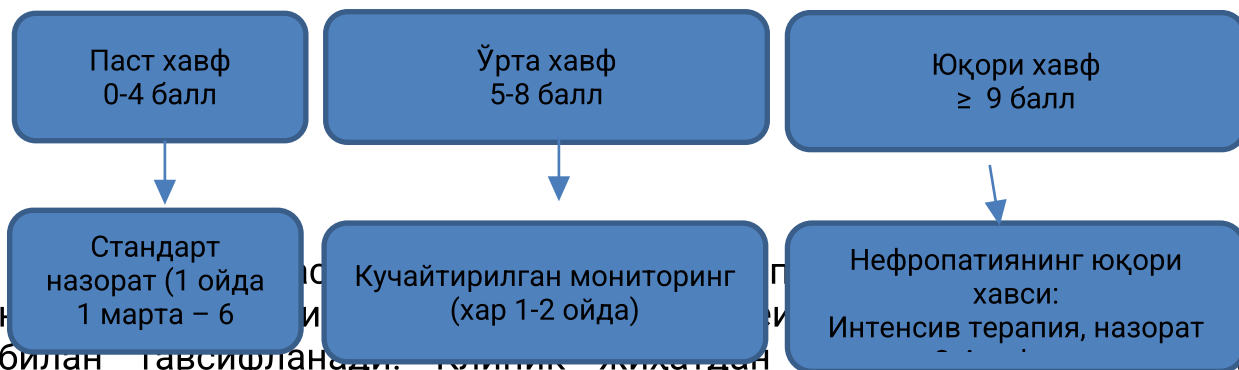
**7-расм. Миелом касаллиги билан оғриган беморларда β<sub>2</sub>-микроглобулин даражаси, β-CrossLaps, D витамини ва қон қовушқоқлиги ўртасидаги боғлиқлик**

Диссертациянинг еттинчи боби «Миелом касаллигини қиёсий ташхисоти алгоритми: ёндашувлар ва тавсиялар» деб номланиб, касалликни эрта ва аниқ ташхислашга қаратилган кўп босқичли ташхисий алгоритм ишлаб чиқишга бағишланган.

Миеломани қиёсий ташхисоти алгоритми изчил ва кенг қамровли жараён бўлиб, касалликнинг турли босқичларида самарали аниқлаш ва асосий патогенетик механизмларни бартараф этиш учун даволаш йўналишини таъминлайди.

**Нефропатия ҳавфи прогностик шкаласи шкаласи бўйича клиник қарорлар қабул қилиш схема-алгоритми**

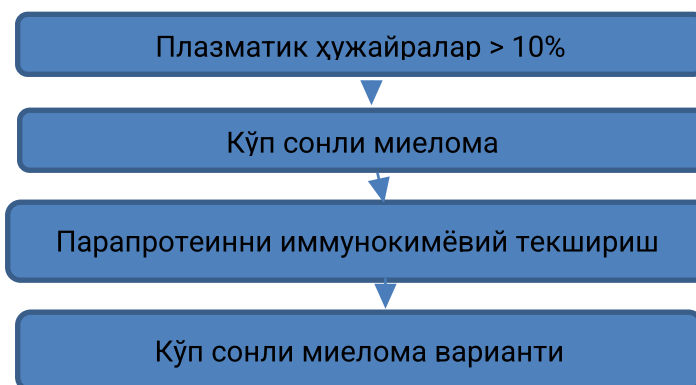




билан тавсифланади. Клиник жиҳатдан йўқотиш ва суяк оғриқлари дастлабки белгилар сифатида баҳоланади. Алгоритмнинг биринчи босқичида клиник шикоятлар ва умумий лаборатор кўрсаткичлар (умумий қон ва сийдик таҳлили) баҳоланади; бу анемия ва протеинурияни аниқлаш имконини беради.

Иккинчи босқичда биокимёвий таҳлиллар орқали гиперпротеинемия ва парапротеин миқдори аниқланади. Қон ва сийдикда М-градиентни аниқлаш учун оқсил электрофорезидан фойдаланилади. Ташхисни тасдиқлаш учун суяк илиги стернал пункцияси ўтказилиб, плазма ҳужайралари инфилтрацияси баҳоланади. Якуний босқичда парапротеинларнинг иммунологик типлаштирилиши амалга оширилиб, миелома варианты аниқланади ва индивидуал даволаш тактикаси танлашга имкон беради.





Кўп сонли миеломанинг қиёсий ташхисоти беморнинг шикоятларини тўлиқ йиғиш билан бошланади, бу беҳоллик, чарчоқ, вазн йўқотиш ва суяк оғриғини ўз ичига олиши мумкин. Ушбу аломатлар носпецифик бўлсада, кўпинча миеломанинг дастлабки белгилари бўлади, чунки касаллик суяк тўқималарига таъсир қилади ва нормал аъзолар фаолиятининг бузилишига олиб келади.

## ХУЛОСАЛАР

«Ўзбекистонда миелом касаллигининг ривожланишини эпидемиологик ва клиник-патогенетик жиҳатлари» мавзусидаги фан доктори (DSc) диссертацияси бўйича олиб борилган тадқиқотлар натижасида қуйидаги хулосалар тақдим этилди:

1. Аниқланган яллиғланиш маркерлари остеодеструкция 68% беморларда аниқланган, бунда асосан калла суяги (53%), умуртқа поғонаси (61%) ва чаноқ суяклари (48%) шикастланган. Остеодеструкцияси бор беморларнинг умумий яшовчанлик медианаси ушбу асорати бўлмаган беморларга қараганда 22 ойга паст бўлди (38 ойга қарши 60 ой,  $p=0,004$ ), бу уларнинг асосий аҳамияти ва прогностик қийматини тасдиқлайди..

2. Витамин D нинг паст даражаси ( $<20$  нг/мл) беморларнинг 74%ида қайд этилди ва суяк резорбциясининг юқори фаоллиги ( $\beta$ -CrossLaps бўйича) ҳамда скелет шикастланишларининг кўплиги билан ишончли боғлиқ бўлди ( $r = -0,41$ ,  $p < 0,001$ ). Витамин D яққол етишмовчилиги умумий яшовчанликни 18 ойга қисқартириши аниқланди ( $p=0,016$ ). Ушбу кўрсаткич янги модификацияланувчи прогностик омил сифатида қаралиши мумкин.

3. Парапротеинларнинг қон реологиясига таъсири сезиларли бўлиб чиқди. Парапротеинларнинг юқори даражаси, жумладан гиперпротеинемия, қон қовушқоқлигининг ошиши ва эритроцитлар деформацияланишининг пасайиши билан боғлиқ бўлди. Парапротеин даражаси ва қовушқоқлик кўрсаткичлари ўртасидаги юқори статистик боғлиқлик ( $r_s=0,47$ ;  $p<0,01$ ) уларнинг гиперқовушқоқлик синдроми ривожланишидаги асосий ролини тасдиқлади.

4. Миелома касаллиги билан оғриган беморларда остеобластик фаолликнинг сусайиши – остеокальцин (71,2%) ва ишқорий фосфатаза (67,3%) миқдорининг пасайиши – патогенетик жиҳатдан тизимли яллиғланиш (СРБ 21–40 мг/л;  $t=9,58$ ;  $p<0,05$ ), патологик иммуноглобулинлар секрецияси натижасида юзага келган гиперпротеинемия ( $t=5,17$ ;  $p<0,05$ ) ҳамда қон реологик хусусиятларининг бузилиши билан ўзаро боғлиқ эканлиги аниқланди. Бу ҳолат қон қовушқоқлигининг  $\beta_2$ -микроглобулин ( $r_s=+0,43$ ;  $p<0,01$ ) ва суяк резорбцияси маркери  $\beta$ -CrossLaps ( $r_s=+0,41$ ;  $p<0,01$ ) билан ижобий корреляцияси орқали тасдиқланди. Шу билан бирга, D витамини етишмовчилиги суяк асоратлари ривожланиш хавфини 1,63 баравар оширади ( $RR=1,63$ ;  $p=0,018$ ). Олинган натижалар хавф даражасини стратификация қилиш ва даволаш тактикасини танлаш мақсадида микроорганизмларнинг антибиотикларга резистентлигини инобатга олган ҳолда иммуноглобулин профилини эрта босқичда комплекс баҳолаш зарурлигини асослайди.

5. Хавфни стратификация қилишнинг баллик алгоритмларини қўллаш миелома билан касалланган беморларни асоратлар ривожланиш эҳтимоли бўйича миқдорий фарқлаш имконини беради. Суяк асоратлари шкаласига кўра беморлар паст (0–2 балл), ўрта (3–5 балл) ва юқори ( $\geq 6$  балл) хавф гуруҳларига бўлинади, бу эса стандарт назоратдан ҳар 3 ойда бир марта ўтказиладиган фаол даволаш мониторингига кузатув сонини белгилайди. Нефропатиянинг прогностик шкаласига кўра, паст хавф 0–4 баллга, ўрта – 5–8 баллга, юқори –  $\geq 9$  баллга мос келади. Кузатув сони хавф даражасига қараб: ҳар 3–6 ойда 1 мартадан ҳар 1–2 ойда 1 мартагача, юқори хавф гуруҳида эса ҳар 2–4 ҳафтагача ўзгаради.

**РАЗОВЫЙ СОВЕТ ПРИ НАУЧНОМ СОВЕТЕ  
DSc. 06/2025.27.12.Tib.01.02. ПО ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ  
ПРИ ТАШКЕНТСКОМ ГОСУДАРСТВЕННОМ МЕДИЦИНСКОМ  
УНИВЕРСИТЕТЕ**

---

**РЕСПУБЛИКАНСКИЙ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ НАУЧНО-  
ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЦЕНТР ГЕМАТОЛОГИИ**

**АСРАРОВА НИГОРА МИРФОЗИЛ КИЗИ**

**ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ И КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ  
АСПЕКТЫ РАЗВИТИЯ МИЕЛОМНОЙ БОЛЕЗНИ В УЗБЕКИСТАНЕ**

**14.00.29 – Гематология и трансфузиология  
14.00.16 – Нормальная и патологическая физиология**

**АВТОРЕФЕРАТ  
диссертации доктора медицинских наук (DSc)**

**ТАШКЕНТ – 2026**

Тема диссертации доктора медицинских наук (DSc) по медицинским наукам зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Министерстве высшего образования, науки и инновации Республики Узбекистан за № В2023.4. Dsc/Tib968.

Диссертация выполнена в Республиканском специализированном научно - практическом медицинском центре Гематологии.

Автореферат диссертации на двух языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице Научного совета (www. uz) и на Информационно-образовательном портале «ZiyoNet» (www. ziyonet.uz).

<b>Научные консультанты:</b>	<b>Каюмов Абдурахман Абдумавлянович</b> доктор медицинских наук, профессор <b>Азимова Севара Баходировна</b> доктор медицинских наук, профессор
<b>Официальные оппоненты:</b>	<b>Ирискулов Бахтиёр Уктамович</b> доктор медицинских наук, профессор <b>Убайдуллаева Зухра Ибрагимовна</b> доктор медицинских наук, профессор  <b>Баховадинов Бурхонидин</b> доктор медицинских наук, профессор
<b>Ведущая организация:</b>	<b>Бухарский государственный медицинский институт имени Абу Али ибн Сино</b>

Защита диссертации состоится «\_\_» \_\_\_\_ 2026 года в \_\_\_\_\_ час на разовом совете при научном совете DSc. 06/2025.27.12.Tib.01.02. по присуждению ученых степеней \_\_\_\_\_ при Ташкентском государственном медицинском Университете. (Адрес:100109, г. Ташкент, Алмазарский район, ул. Фароби, дом 2. Тел./факс: (+99878)150-78-25; e-mail: tta2005@mail.ru).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Ташкентского государственного медицинского Университета (зарегистрирована за \_\_\_\_\_). Адрес: 100109, г. Ташкент, Алмазарский район, улица Фароби, дом 2. Тел./факс: (+99878)150-78-14.

Автореферат диссертации разослан «\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2026 года.

(реестр протокола рассылки № \_\_\_\_\_ от «\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2026 года

**А.Г. Гадаев**

Председатель  
научного совета по  
присуждению  
ученых степеней,  
доктор  
медицинских наук,  
профессор

**Д.А. Набиева**  
Ученый секретарь  
научного совета по  
присуждению

ученых степеней,  
доктор  
медицинских наук,  
профессор

**Ш.А. Бабаджанова**  
Председатель  
научного семинара  
при научном  
совете по  
присуждению  
ученых степеней,  
доктор  
медицинских наук,  
профессор

### **ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора наук (DSc))**

#### **Актуальность и востребованность темы диссертации.**

Миеломная болезнь в настоящее время является одной из актуальных научных проблем в области гематологии, поскольку устойчивый рост показателей её распространённости, полиморфизм клинической картины, поздняя диагностика и тяжёлое течение с развитием тяжёлых осложнений обуславливают необходимость раннего выявления заболевания и глубокого научного обоснования альтернативных подходов к терапии. Согласно данным эпидемиологических исследований, миеломная болезнь составляет около 1% всех онкологических заболеваний и до 20% среди гемобластозов. В странах Европы ежегодно выявляется в среднем 4 новых случая на 100 000 населения. При этом наблюдается устойчивый рост заболеваемости, который объясняется не только совершенствованием диагностических методов, но и усилением воздействия факторов риска.

Во всём мире миеломная болезнь признана опасным лимфопролиферативным заболеванием, характеризующимся патологической пролиферацией плазматических клеток в костном мозге, продукцией моноклонального иммуноглобулина и развитием остеолитических поражений. В развитии заболевания существенную роль играют генетические и эпигенетические изменения, ионизирующая радиация, химические канцерогены и неблагоприятные экологические факторы. Важное место в патогенезе занимает нарушение баланса между активностью остеокластов и остеобластов, регулируемое системой цитокинов, среди которых интерлейкин-6 выступает ключевым патогенетическим фактором, а его гиперсекреция тесно связана с активной пролиферацией опухолевых клеток и прогрессированием заболевания.

В нашей стране показатели распространённости и частоты встречаемости миеломной болезни до настоящего времени изучены

недостаточно. Отсутствие системных и достоверных эпидемиологических данных существенно затрудняет определение реальных масштабов распространения заболевания, планирование медицинской помощи населению и разработку эффективных профилактических стратегий. В соответствии с семью приоритетными направлениями Стратегии развития Нового Узбекистана на 2022–2026 годы, особое внимание уделяется укреплению здоровья населения, внедрению современных технологий в медицинскую практику, развитию научных исследований и созданию эффективных механизмов профилактики и лечения социально значимых заболеваний. Среди них значимое место занимает борьба с онкогематологическими заболеваниями, включая множественную миелому, имеющую высокую летальность и тенденцию к росту заболеваемости. В связи с этим, в соответствии с семью приоритетными направлениями Стратегии развития Нового Узбекистана на 2022–2026 годы обозначены следующие задачи, как поднятие на новый уровень медицинского обслуживания населения, «...повышение качества оказания квалифицированных услуг населению первичной медико-санитарной службой....»<sup>1</sup>.

Исходя из вышеуказанных стратегических задач, представляется целесообразным проведение научного обоснования системы прогнозирования факторов риска возникновения и течения множественной миеломы, с последующей разработкой направлений по совершенствованию диагностики, профилактики и организации медицинской помощи больным на территории Республики Узбекистан.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит выполнению задач, обозначенных в Указах Президента Республики Узбекистан №УП-60 «О Стратегии развития Нового Узбекистана на 2022–2026 годы» от 28 января 2022 года, №УП-5590 «О комплексных мерах по коренному улучшению системы здравоохранения Республики Узбекистан» от 7 декабря 2018 года, в Постановлениях Президента Республики Узбекистан №ПП-3071 «О мерах по дальнейшему развитию оказания специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан в 2017–2021 годах» от 20 июня 2017 года, №ПП-4063 «О мерах по профилактике неинфекционных заболеваний, поддержке здорового образа жизни и повышению уровня физической активности населения» от 18 декабря 2018 года, а также в других нормативно-правовых документах, принятых в данном направлении.

**Соответствие диссертационного исследования плану работы высшего учебного заведения или научно-исследовательского учреждения, где выполнена диссертация. Данное исследование**

---

<sup>1</sup> Указ Президента Республики Узбекистан № УП-60 «О Стратегии развития нового Узбекистана на 2022–2026 годы» от 28.01.2022 года.

выполнено в соответствии с приоритетным направлением развития науки и технологий Республики Узбекистан VI «Медицина и фармакология».

**Обзор зарубежных научных исследований по теме диссертации<sup>2</sup>.** Ведущие мировые научные центры и университеты проводят обширные исследования, направленные на углублённое изучение эпидемиологических закономерностей, клинических проявлений и патогенетических механизмов множественной миеломы. Основное внимание уделяется совершенствованию методов ранней диагностики, оптимизации лечебных подходов и разработке инновационных терапевтических стратегий, направленных на повышение выживаемости и улучшение качества жизни пациентов. Среди зарубежных учреждений, активно занимающихся данным направлением, можно выделить Национальный онкологический институт (National Cancer Institute, Каир, Египет), Мюнхенский университет Людвига-Максимилиана (Ludwig Maximilian University of Munich, Германия), Университет JIS (JIS University, Агарпара, Индия), Университет имени короля Абдулазиза (King Abdulaziz University, Джидда, Саудовская Аравия), Сиднейский университет (The University of Sydney, Австралия), Вашингтонский университет (University of Washington, Сиэтл, США) и Королевский технологический институт (Kungliga Tekniska Högskolan, Стокгольм, Швеция).

В Республике Узбекистан также уделяется внимание развитию научных исследований в области онкогематологии, включая множественную миелому. Ведётся работа по внедрению современных диагностических технологий, повышению квалификации специалистов и адаптации международных стандартов лечения к национальной системе здравоохранения. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), множественная миелома занимает одно из ведущих мест среди онкогематологических заболеваний. Уровень заболеваемости значительно различается в зависимости от региона: в странах с развитой системой здравоохранения (США, Канада, государства Европы) показатели выявления заболевания значительно выше, чем в странах Азии и Центральной Азии. Такая разница объясняется не только совершенством диагностических возможностей, но и различиями в структуре факторов риска, включая экологические и социальные условия. Изучение этих закономерностей имеет важное значение для адаптации мирового опыта к национальным условиям

---

<sup>2</sup> Обзор зарубежных исследований по теме диссертации [www.washington.edu](http://www.washington.edu), [www.ku.edu](http://www.ku.edu), [www.atlantaoralpathology.com](http://www.atlantaoralpathology.com), [www.univr.it](http://www.univr.it), [www.unipv.it](http://www.unipv.it), [www.uksh.de](http://www.uksh.de), [www.keio.ac.jp](http://www.keio.ac.jp), [www.ico.gencat.cat](http://www.ico.gencat.cat), [www.uoa.gr](http://www.uoa.gr), [www.ufsc.br](http://www.ufsc.br), [www.yonsei.ac.kr](http://www.yonsei.ac.kr), [www.sydney.edu.au](http://www.sydney.edu.au), [www.jazanu.edu.sa](http://www.jazanu.edu.sa), [www.edu.in](http://www.edu.in), [www.rnioi.ru](http://www.rnioi.ru), [www.cancercenter.uz](http://www.cancercenter.uz), [www.toshvilonko.uz](http://www.toshvilonko.uz). Разработано на основе сайтов

и повышения эффективности и лечения миеломной болезни в Республике Узбекистан. Исследования, проведенные на базе научных центров, таких как Университет Вашингтона и Калифорнии (США) и Университет Сиднея (Австралия), показывают, что на уровне эпидемиологии миеломы особое значение имеют такие факторы, как загрязнение окружающей среды, радиационное воздействие и профессиональные риски, а также генетическая предрасположенность.

Клинические и патогенетические аспекты миеломы также являются важным объектом научных исследований. Научные работы, опубликованные в *The Lancet Oncology* и *Blood*, подчеркивают значимость молекулярных и генетических механизмов в патогенезе миеломы. Например, исследования показывают, что мутации в генах TP53, KRAS и NRAS играют ключевую роль в прогрессировании заболевания. Дополнительно, исследования Национального института рака (Кайро, Египет) и Лудвиг-Максимилиан Университета (Германия) показали, что взаимодействие миеломных клеток с клетками микроокружения, такими как остеокласты и фибробласты, способствует выживанию опухолевых клеток и повышает их резистентность к терапии. Такие данные подчеркивают важность углубленного понимания клеточного микроокружения миеломы для разработки более эффективных методов лечения.

Несмотря на ограниченность информации, в Узбекистане предпринимаются шаги по улучшению диагностики и лечения миеломы. Важным шагом является развитие научных исследований в этой области, включая работу таких научных учреждений, как Ташкентский государственный медицинский университет и Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр онкологии и медицинской радиологии. Обзор зарубежных исследований по эпидемиологии и клико-патогенетике миеломы демонстрирует, что это заболевание требует комплексного подхода, включающего экологические, генетические и социальные аспекты. Важно продолжать развивать исследования в Узбекистане, чтобы выявить специфические особенности заболеваемости и оптимизировать методы диагностики и лечения. Существующие исследования также показывают, что для эффективной борьбы с миеломой в условиях ограниченных ресурсов необходимо улучшить доступность новейших методов терапии, таких как таргетная и иммунотерапия.

**Степень изученности проблемы.** В зарубежных странах активно ведутся исследования по эпидемиологии миеломы, её патогенезу, а также методам диагностики и лечения этого заболевания. С целью повышения эффективности профилактики и лечения миеломы, научные центры и университеты различных стран работают над улучшением нормативно-правовой базы и внедрением новых

терапевтических подходов. Например, исследования, проведенные в таких учреждениях, как Университет Вашингтона (США), Университет Сиднея (Австралия), Национальный институт рака (Египет) и другие, показали, что ранняя диагностика и комплексный подход к лечению миеломы значительно повышают прогноз для пациентов.

В частности, эпидемиологические исследования выявляют важность таких факторов, как генетическая предрасположенность, воздействие экологических факторов (например, загрязнение окружающей среды) и профессиональные риски для развития миеломы. Также значительное внимание уделяется роли клеточного микроокружения миеломы в её прогрессировании, что может стать основой для разработки более эффективных терапевтических стратегий.

В Узбекистане исследование эпидемиологии миеломы находится на ранних стадиях, однако уже предприняты шаги по развитию научной базы в этой области. Например, в Ташкентском государственном медицинском университете и Республиканский Центр онкологии Узбекистана ведутся работы по изучению заболеваемости миеломой, а также по совершенствованию методов её диагностики и лечения. Вместе с тем, в стране существует необходимость в развитии эпидемиологических исследований, направленных на выявление специфических факторов риска и распространенности миеломы в различных регионах.

Согласно последним данным, миелома в Узбекистане встречается реже, чем в высокоразвивших странах, однако из-за ограниченной базы данных и недостаточной осведомленности о заболевании, случаи остаются недостаточно изученными. Исходя из этого, важно продолжать исследовательскую работу, направленную на выявление локальных особенностей заболеваемости миеломой, а также на адаптацию мирового опыта к условиям Узбекистана. Исследования в области миеломы продолжают активно развиваться в различных странах, и важно использовать международный опыт для создания более эффективных моделей профилактики, ташхисийи и лечения миеломы в Узбекистане.

**Связь темы диссертации с научно-исследовательскими работами научного центра, где выполнена диссертация.** Диссертационная работа выполнена в рамках плана Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра гематологии в соответствии с Указом Президента Республики Узбекистан № ПФ-6097 от 29 октября 2020 года в рамках темы «Современные методы управления здравоохранением, направленные на повышение качества жизни населения и профилактику заболеваний» (2021-2023 годы).

**Цель исследования:** установить клинико-эпидемиологические особенности, определяющие распространенность, заболеваемость и

смертность, а также определить предиктивное значение факторов риска развития осложнений при миеломной болезни различной стадии.

#### **Задачи исследования:**

изучить роль воспалительных маркеров, а также активации остеокластов, подавлении остеобластической активности и их влиянии на костные поражения в патогенезе миеломной болезни;

оценить связь биохимических маркеров, таких как  $\beta_2$ -микроглобулин и  $\beta$ -CrossLaps, с реологическими нарушениями крови, включая вязкость и текучесть плазмы, а также исследовать влияние дефицита витамина D;

исследовать влияние накопления парапротеинов и  $\beta_2$ -микроглобулина на почечную функцию и их роль в развитии почечной недостаточности, а также взаимосвязь между почечной дисфункцией и изменениями в гематологических показателях;

оценить взаимосвязь между клиническими проявлениями миеломы, микробиологическими показателями и гематологическими параметрами, включая уровень парапротеинов, а также исследовать частоту и тяжесть костных осложнений;

разработать алгоритм для диагностики множественной миеломы, который будет учитывать гематологические и патофизиологические данные, и предложить критерии для прогноза заболевания и выбора терапии на основе анализа биохимических и гематологических показателей.

**Объект исследования** составили пациенты, проходившие стационарное лечение в Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре гематологии, с установленным диагнозом множественной миеломы G-иммунохимического варианта в возрасте от 18 до 76 лет, находившиеся на различных стадиях заболевания и получавшие терапию в соответствии с клиническими протоколами.

**Предметом настоящего исследования** явилась совокупность клиничко-лабораторных и диагностических показателей у пациентов, отобранных методом случайной выборки из числа больных, госпитализированных в гематологическое отделение Республиканского специализированного научного центра гематологии, при этом диагностика и верификация множественной миеломы осуществлялись на основании комплексного анализа клинических проявлений, лабораторных и инструментальных данных в строгом соответствии с действующими международными и национальными критериями, включая морфологическую, иммуногистохимическую и иммунохимическую оценку, а также определение спектра парапротеинов и степени поражения костного мозга.

**Методы исследования.** В рамках настоящего диссертационного

исследования применялся комплекс современных инструментальных, клиничко-лабораторных, биохимических и статистических методов анализа. Используемые методики направлены на всестороннюю оценку клинического состояния пациентов, выявление патогенетических закономерностей течения множественной миеломы, а также на обработку и интерпретацию полученных данных с применением статистических методов доказательной медицины.

**Научная новизна исследования** заключается в следующем:

установлена значимая корреляция между уровнями  $\beta_2$ -микроглобулина и  $\beta$ -CrossLaps с вязкостью крови, что подтверждает их важность как независимых маркеров для раннего выявления гипервязкости и прогноза заболеваний, связанных с остеолитом и почечной дисфункцией;

обосновано влияние дефицита витамина D на вязкость крови при миеломе, который проявляется усилением воспаления и гипервязкостью, что свидетельствует о значительной роли витамина D в лечении этого заболевания;

была проведена оценка корреляций между гематологическими отклонениями, такими как изменения в составе клеток крови и уровнях парапротеинов, и реологическими свойствами крови у пациентов с миеломой, и было установлено, что это позволяет более точно прогнозировать риск костных осложнений;

активная резорбция костной ткани, сопровождающаяся повышением уровня  $\beta$ - CrossLaps, влияет на воспаление и вязкость крови, что обосновывает необходимость разработки новых терапевтических принципов с учетом антибиотикорезистентности, направленных на подавление остеобластической активности и воспаления, а также предотвращение осложнений;

было обосновано, что интеграция лабораторных, биохимических и патофизиологических показателей при миеломе повышает уровень ранней диагностики и прогноза заболевания, а также способствует оптимизации методов лечения.

**Практические результаты исследования** заключаются в следующем:

выявленные плазматические клетки в костном мозге у больных с множественной миеломой могут служить основой для прогнозирования осложнений со стороны костной системы и обеспечивать своевременную дифференциацию при назначении терапевтической коррекции;

результаты проведенного исследования и сформулированные выводы позволяют оптимизировать диагностику и лечение больных с миеломной болезнью, а также использовать полученные данные в качестве дополнительных прогностических и диагностических критериев в клинической практике;

полученные результаты по таким показателям, как бетта-Crosslab, остеокальцин, витамин Д, кальций, способствуют углублению фундаментальных представлений о патогенезе множественной миеломы, уточнению взаимосвязей между системными нарушениями и клиническим течением заболевания;

выявленные нарушения со стороны костной и почечной систем подтверждают необходимость раннего формирования групп риска по развитию патологических изменений внутренних органов у пациентов с миеломной болезнью, что имеет важное значение для совершенствования профилактических и лечебных мероприятий.

**Достоверность результатов исследования** обоснована использованием комплекса современных научных подходов, высокой информативностью применённых методов, их теоретической и практической обоснованностью, достаточностью исследуемых объектов, применением современных диагностических технологий, опорой на взаимодополняющие клинические, анамнестические, биохимические, инструментальные и статистические методы, обработкой полученных данных с использованием современных компьютерных технологий, а также сопоставлением результатов исследования с данными отечественных и зарубежных научных работ.

#### **Научная и практическая значимость результатов исследования**

Научная ценность проведённого исследования заключается в углублении знаний о клинико-патогенетических, эпидемиологических и молекулярных механизмах множественной миеломы. Исследованы патофизиологические механизмы множественной миеломы через взаимосвязь гематологических показателей, таких как концентрация парапротеинов, клеточный состав крови, изменения в реологических свойствах и активности клеток костного мозга, для улучшения диагностики, прогноза и терапии заболевания. Полученные результаты расширяют понимание факторов, способствующих развитию заболевания, выявляют потенциальные мишени для профилактики и терапии, а также обосновывают дальнейшие направления исследований в области диагностики и лечения миеломы. Работа способствует формированию целостного представления о биологических процессах, лежащих в основе патогенеза, что открывает возможности для внедрения персонализированных подходов в клинической практике.

Практическая ценность работы определяется возможностью применения полученных данных для разработки и совершенствования клинических рекомендаций и протоколов диагностики и терапии миеломы в условиях Республики Узбекистан. Внедрение результатов исследования способствует повышению качества медицинской помощи, улучшению прогноза и качества

жизни пациентов, а также снижению заболеваемости и частоты осложнений в долгосрочной перспективе. Кроме того, результаты позволяют учитывать локальные экологические и генетические особенности пациентов при формировании групп риска и проведении профилактических мероприятий.

**Внедрение результатов исследований** на основе полученных научных результатов по определению молекулярных и биохимических параметров у пациентов с миеломной болезнью разработан комплексный диагностический подход, позволяющий оценивать активность заболевания, определять прогноз и выбирать индивидуализированную тактику лечения.

На основании научных результатов, полученных при оценке эпидемиологических и клинико-патогенетических аспектов развития миеломы в Узбекистане

*первая научная новизна:* в исследовании установлена значимая корреляция между уровнями  $\beta_2$ -микроглобулина и  $\beta$ -CrossLaps с вязкостью крови, что подтверждает их важность как независимых маркеров для раннего выявления гипервязкости и прогноза заболеваний, связанных с остеолитом и почечной дисфункцией и внедрено приказами в практику гематологических отделений Хорезмского областного многопрофильного медицинского центра от 26.02.2025 г., № 58-И и Бухарского областного многопрофильного медицинского центра (21.02.2025 г., № 38 (заключение Научно-технического совета при Министерстве здравоохранения от 16 февраля 2026 года № 03/06). *Социальная эффективность:* внедрение новых методов диагностики и лечения способствует раннему выявлению миеломы, снижению частоты осложнений, улучшению качества жизни пациентов, сохранению трудоспособности, уменьшению инвалидизации и уровня преждевременной смертности, что в целом укрепляет социальную стабильность. *Экономическая эффективность:* применение современных подходов к диагностике и терапии обеспечивает сокращение сроков госпитализации и дополнительных расходов, способствует экономии средств, восстановлению трудоспособности и снижению частоты осложнений. *Заключение:* выявленные показатели позволяют использовать их в качестве независимых маркеров для ранней диагностики гипервискозного синдрома, а также прогнозирования остеолита и дисфункции почек

*вторая научная новизна:* впервые в данной области научных исследований продемонстрировано влияние дефицита витамина D на вязкость крови при множественной миеломе. Полученные результаты показывают, что дефицит витамина D способствует усилению воспаления и гипервязкости, что открывает новые перспективы для улучшения терапии миеломы с учетом витамина D и внедрено приказами в практику гематологических отделений

Хорезмского областного многопрофильного медицинского центра от 26.02.2025 г., № 58-И и Бухарского областного многопрофильного медицинского центра (21.02.2025 г., № 38 (заключение Научно-технического совета при Министерстве здравоохранения от 16 февраля 2026 года № 03/06).

*Социальная эффективность:* внедрение новых методов диагностики позволило повысить результативность оценки костных осложнений при миеломе на 57%. *Экономическая эффективность:* применение современных подходов к диагностике и лечению обеспечивает сокращение сроков госпитализации пациентов с костными осложнениями и уменьшение дополнительных расходов. *Заключение:* оценка влияния дефицита витамина D на повышение вязкости крови, усиление воспалительной активности и развитие гипервискозного синдрома даёт возможность прогнозировать костные осложнения, способствует восстановлению трудоспособности и обеспечивает эффективность прогнозирования осложнений.

*третья научная новизна:* были изучены корреляции между гематологическими нарушениями, такими как изменения в составе клеток крови и уровнях парапротеинов, и реологическими свойствами крови у пациентов с миеломой, и установлено, что это позволяет более точно прогнозировать риск костных осложнений, которое внедрено приказами в практику гематологических отделений Хорезмского областного многопрофильного медицинского центра от 26.02.2025 г., № 58-И и Бухарского областного многопрофильного медицинского центра (21.02.2025 г., № 38 (заключение Научно-технического совета при Министерстве здравоохранения от 16 февраля 2026 года № 03/06). *Социальная эффективность:* внедрение новых методов прогнозирования поможет сохранить функцию почек, снизить инвалидность и преждевременную смерть за счет выявления нефрологических осложнений миеломы на 61% раньше. *Экономическая эффективность:* применение данных подходов обеспечивает сокращение сроков госпитализации и дополнительных расходов на диализ, что приводит к экономии бюджетных средств. *Заключение:* прогнозирование нефрологических осложнений позволяет существенно снизить затраты на диализные услуги и обеспечивает дополнительный социально-экономический эффект

*четвёртая научная новизна:* активная костная резорбция, сопровождающаяся повышением уровня  $\beta$ -CrossLaps, влияет на воспаление и реологические свойства крови с учетом антибиотикорезистентности, что может стать основой для разработки новых терапевтических стратегий, направленных на коррекцию остеобластной активности и воспаления, которое внедрено приказами в практику гематологических отделений Хорезмского областного многопрофильного медицинского центра от

26.02.2025 г., № 58-И и Бухарского областного многопрофильного медицинского центра (21.02.2025 г., № 38 (заключение Научно-технического совета при Министерстве здравоохранения от 16 февраля 2026 года № 03/06). *Социальная эффективность:* внедрение новых методов позволяет раннее выявление инфекционных осложнений при миеломе, снижает их тяжесть и способствует улучшению качества жизни пациентов. *Экономическая эффективность:* применение современных подходов обеспечивает сокращение дополнительных расходов за счёт прогнозирования инфекционных возбудителей и их чувствительности к антибиотикам как до госпитализации, так и в период пребывания в стационаре. *Заключение:* предварительное назначение антибиотиков позволяет предотвратить утяжеление инфекционных осложнений и снизить потребность в дополнительных лекарственных средствах

*пятая научная новизна:* обоснование интеграции лабораторных, биохимических и патофизиологических показателей при миеломе повышает уровень ранней диагностики и прогноза заболевания, а также способствует оптимизации методов лечения внедрено приказами в практику гематологических отделений Хорезмского областного многопрофильного медицинского центра от 26.02.2025 г., № 58-И и Бухарского областного многопрофильного медицинского центра (21.02.2025 г., № 38 (заключение Научно-технического совета при Министерстве здравоохранения от 16 февраля 2026 года № 03/06). *Социальная эффективность:* интегральный подход при миеломе способствует снижению частоты осложнений и их профилактике, сохранению трудоспособности, а также уменьшению уровня преждевременной смертности, связанной с осложнениями. *Экономическая эффективность:* благодаря современным лабораторным методам диагностики и комплексной оценке реологических свойств крови обеспечивается изучение патогенетических и патофизиологических особенностей осложнений, их профилактика и внедрение патогенетических методов лечения. *Заключение:* в Узбекистане миелома широко распространена, главным образом среди населения старше 60 лет, с существенными региональными различиями в распределении и клинических проявлениях, индекс тяжести заболевания (ISS) и биомаркеры ( $\beta_2$ -микроглобулин, альбумин, витамин D) имеют прогностическое значение, а скелетные и нефропатические осложнения значительно снижают выживаемость. Таким образом, результаты диссертации указывают на необходимость ранней диагностики заболевания, стратификации риска и разработки индивидуальных стратегий лечения..

**Апробация результатов исследования.** Результаты данного исследования обсуждены на 6 научно-практических конференциях, в

том числе на 4 международных и 2 республиканских научно-практических конференциях.

**Опубликованность результатов исследования.** По теме диссертации опубликовано всего 17 научных работ, в том числе 11 статей в научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов диссертаций, из них 9 в республиканских и 2 в зарубежных журналах.

**Структура и объем диссертации.** Диссертация состоит из введения, семи глав, заключения, списка используемой литературы и приложений. Объем диссертации составил 208 страниц.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ**

**Во введении** обоснованы актуальность и необходимость проведенных исследований, изложены цель и задачи исследования, охарактеризованы объект и предмет исследования, показано соответствие приоритетным направлениям развития науки и технологий республики, представлены научная новизна и практические результаты исследования, раскрыта научная и практическая значимость полученных результатов, приведены сведения о внедрении результатов исследования в практику, опубликованных работах и структуре диссертации.

В первой главе диссертации, озаглавленной **«Современные аспекты этиопатогенеза миеломной болезни»**, представлен обширный обзор отечественной и зарубежной литературы по теме исследования. В данной главе подробно освещены основные этиологические факторы, патогенетические механизмы и этапы формирования заболевания, участвующие в развитии миеломной болезни. Особое внимание уделено современным подходам к изучению эпидемиологии миеломной болезни, а также специфическим особенностям её распространения в различных популяциях.

В разделе, посвящённом этиологии миеломной болезни, проанализированы молекулярные и клеточные механизмы, приводящие к нарушению нормальной физиологической активности плазматических клеток. Подробно рассмотрены ключевые генетические и эпигенетические изменения, а также роль опухолевого микроокружения в развитии заболевания и его патогенетическая значимость.

Кроме того, в данной главе особое внимание уделено вопросам поражения костной ткани, почек, нервной системы и других органов при миеломной болезни. Проанализированы клинические проявления органных поражений и механизмы их развития. С этой точки зрения обоснована важность ранней ташхисийи заболевания и динамического наблюдения за пациентами.

Во второй главе диссертации, озаглавленной **«Материалы и методы исследования»**, подробно изложены объект и предмет исследования, а также клинические, лабораторные и инструментальные методы, применённые в ходе работы. Исследование проводилось в 2018–2023 годах на базе Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра гематологии.

В исследование были включены 208 пациентов с установленным диагнозом миеломной болезни, которые составили основную группу. Дополнительно была сформирована ретроспективная группа из 127 пациентов, наблюдавшихся в 2008–2013 годах, а также контрольная группа, включавшая 90 практически здоровых лиц, сопоставимых с пациентами основной группы по возрасту и полу.

В исследование были включены 208 пациентов с диагнозом миелома, которые состояли из основной группы (208 пациентов с миеломой), ретроспективной группы (127 пациентов, наблюдавшихся с 2008 по 2013 год) и контрольной группы (90 практически здоровых лиц, соответствующих по возрасту и полу пациентам основной группы).

Клиническое состояние пациентов и прогноз заболевания оценивались комплексно с применением углублённых клинических, лабораторных и биохимических методов. Проведены лабораторные исследования для определения уровня парапротеина в сыворотке крови, а также оценки биохимических маркеров, таких как  $\beta_2$ -микроглобулин и остеокальцин. Кроме того, для выявления степени поражения костной ткани и внутренних органов использовались современные инструментальные методы исследования, включая рентгенологические методы и магнитно-резонансную томографию (МРТ). С целью определения основных иммунологических факторов, участвующих в патогенезе миеломной болезни, проведены иммунологические исследования.

Статистическая обработка полученных результатов осуществлялась с использованием программных пакетов STATISTICA 6.0 и Microsoft Excel. Достоверность различий между группами оценивалась с применением t-критерия Стьюдента, при уровне значимости  $p < 0,05$ . Результаты представлены в виде средних значений и стандартного отклонения ( $M \pm SD$ ).

Третья глава диссертации озаглавлена **«Эпидемиологические особенности миеломной болезни в Республике Узбекистан и прогнозирование показателей выживаемости»**, в данной главе проанализированы особенности распространения заболевания и показатели выживаемости у пациентов с диагнозом миеломной болезни в Республике Узбекистан. Прогноз выживаемости

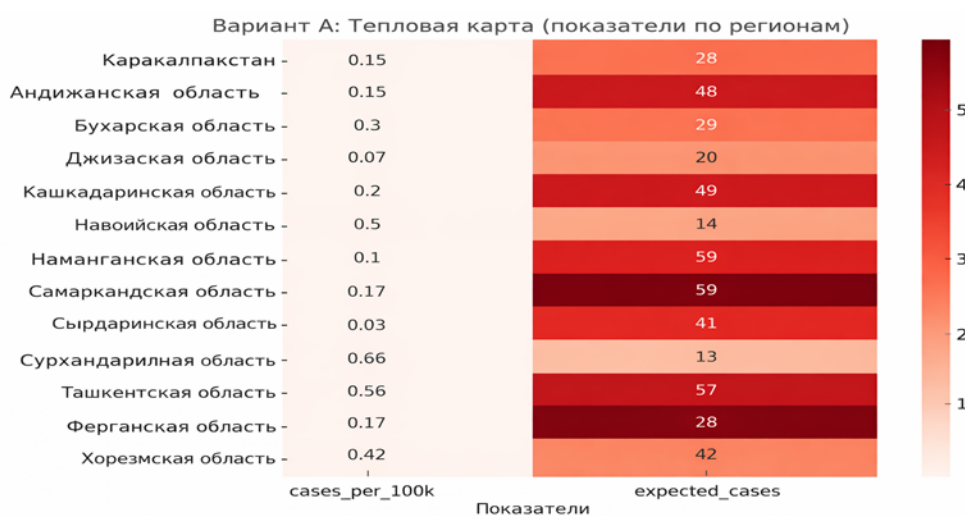
оценивался на основе клинического наблюдения пациентов, включая анализ основных факторов, влияющих на продолжительность жизни.

В период 2018–2023 годов в Республике Узбекистан было зарегистрировано 4348 случаев миеломной болезни, из которых 46,7% составили женщины и 53,3% – мужчины. Средний возраст пациентов составил 55,9 года, при этом заболевание преимущественно наблюдалось в возрастной группе 50–70 лет.

Наибольшая частота выявления миеломной болезни отмечена в городе Ташкенте (23 случая на 100 000 населения), Ташкентской области (17 случаев), а также в Самаркандской, Кашкадарьинской и Ферганской областях (по 7 случаев в каждой). Данные показатели могут быть обусловлены высокой плотностью населения, уровнем медицинской грамотности и доступностью современных диагностических методов. В Сырдарьинской и Джизакской областях зарегистрированы единичные случаи заболевания (рис. 1).

Анализ динамики обращаемости за гематологической помощью показал устойчивый рост заболеваемости и числа пролеченных пациентов на протяжении лет. Увеличение количества пролеченных пациентов связано с расширением доступности современных химиотерапевтических препаратов и методов поддерживающей терапии. В частности, если в 2018 году лечение получили 259 пациентов, то к 2023 году этот показатель достиг 883 человек. Анализ числа новых случаев за 2018–2023 годы показал, что в 2022 году уровень заболеваемости увеличился в 1,9 раза по сравнению с 2018 годом. Несмотря на пандемию COVID-19, в 2020 и 2021 годах число новых случаев увеличилось соответственно в 1,8 и 1,5 раза.

Среди 208 пациентов, включённых в исследование, 109 человек (53,3%) составили мужчины и 99 человек (46,7%) – женщины. Наибольшая частота заболевания отмечена в возрастной группе 60–70 лет, что составило 55,1% от общего числа пациентов.





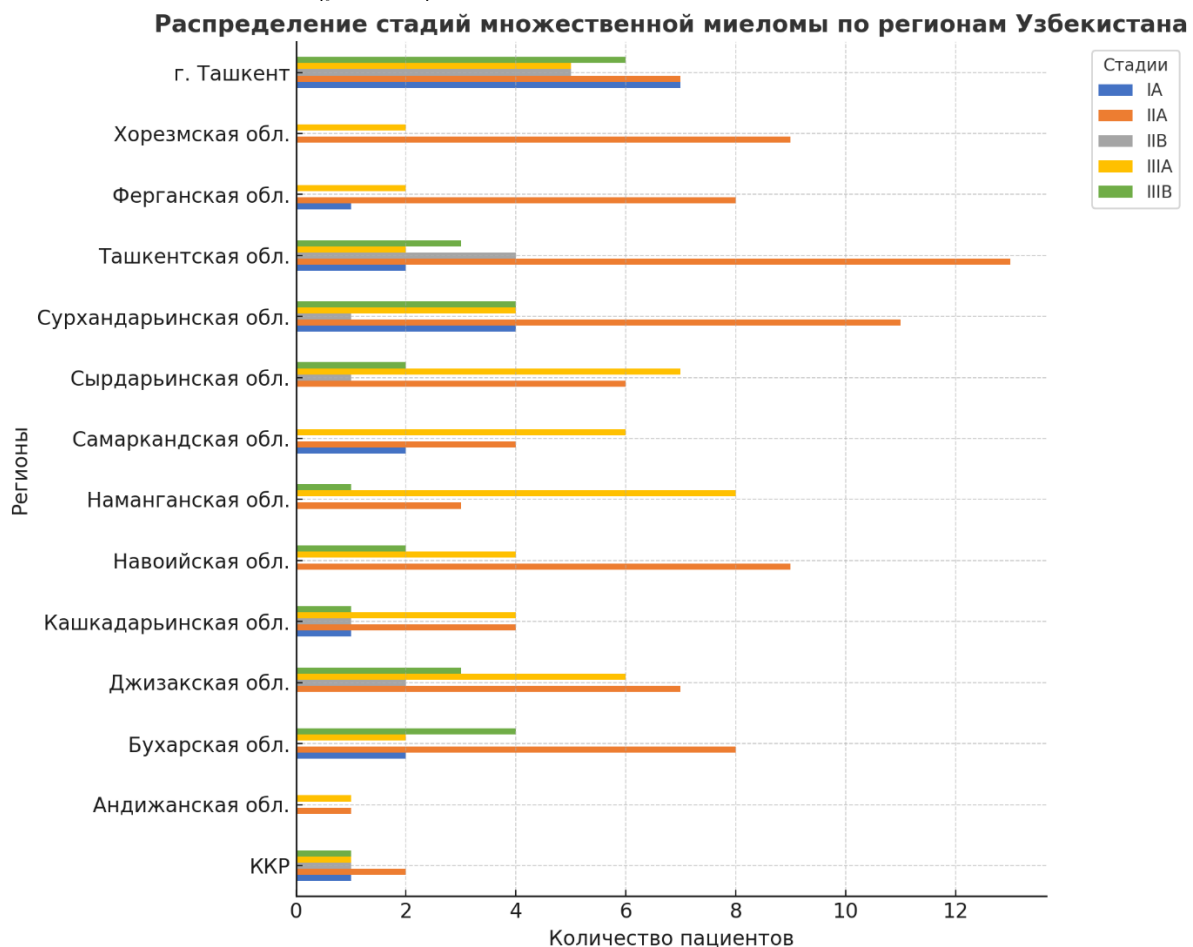
**Рисунок 1. Эпидемиологические особенности множественной миеломы в различных регионах Узбекистана**

Более 90% исследуемой группы составили пациенты старше 60 лет, при этом 35,6% из них были старше 70 лет. Уровень заболеваемости среди лиц младше 50 лет составил лишь 1,9%. Эти данные подтверждают значимость возрастнo-ориентированного эпидемиологического мониторинга.

Согласно классификации Durie–Salmon, среди обследованных пациентов у 112 человек (53,8%) заболевание было выявлено на ранних стадиях (IA+IIA), тогда как у 81 пациента (38,9%) – на развернутых стадиях (IIIA+IIIB). Низкая доля пациентов на стадии IA (9,6%) свидетельствует о недостаточной эффективности ранней выявления заболевания. Наиболее часто встречалась стадия IIA (44,2%), отражающая умеренную степень тяжести заболевания. Высокая доля поздней диагностики и пациентов с III стадией подчёркивает необходимость совершенствования скрининговых и ранних диагностических мероприятий, особенно среди населения старше 50–55 лет. Также отмечена важность регулярного мониторинга функции почек и состояния костной системы, особенно на стадиях IIB и III.

Анализ распространённости стадий миеломной болезни в разрезе регионов Республики Узбекистан показал, что развернутые стадии заболевания (IIIA и IIIB) чаще встречались в городе Ташкенте, Сурхандарьинской, Наманганской, Сырдарьинской, Самаркандской и Бухарской областях. Начальные стадии (IA и IIA) чаще

регистрировались в Республике Каракалпакстан, Кашкадарьинской и Ферганской областях (рис. 2).



**Рис. 2. Межрегиональная динамика и вариабельность заболеваемости множественной миеломой в Узбекистане**

В городе Ташкенте стадии миеломной болезни распределены относительно равномерно, что может быть обусловлено широкими диагностическими возможностями столицы, а также направлением сложных клинических случаев из регионов в специализированные центры. В то же время высокая доля пациентов с III стадией заболевания в Наманганской, Сырдарьинской и Джизакской областях свидетельствует о частом позднем выявлении болезни.

Различия в региональном распределении стадий заболевания подтверждены результатами статистического анализа ( $\chi^2 = 4,36$ ;  $p = 4,36 \times 10^{-6}$ ), что указывает на наличие выраженной эпидемиологической гетерогенности между регионами. Наиболее высокие показатели распространённости развернутых стадий зарегистрированы в Наманганской (75%), Сырдарьинской (56,2%) и Джизакской (50%) областях, тогда как в Ферганской и Хорезмской областях данный показатель составил 18,2%. Полученные результаты свидетельствуют о необходимости усиления скрининговых мероприятий среди населения, особенно в южных и восточных регионах страны, совершенствования ранней диагностики

миеломной болезни на уровне первичного звена здравоохранения, а также повышения онкологической настороженности врачей.

С целью оценки показателей выживаемости был проведён ретроспективный анализ у 127 пациентов с миеломной болезнью за период 2008–2013 гг. Средний возраст пациентов составил 63 года, при этом 78% были старше 60 лет, что подтверждает тесную связь заболевания с возрастным фактором. Среди обследованных преобладали женщины (62,8%), что является одной из характерных демографических особенностей миеломной болезни.

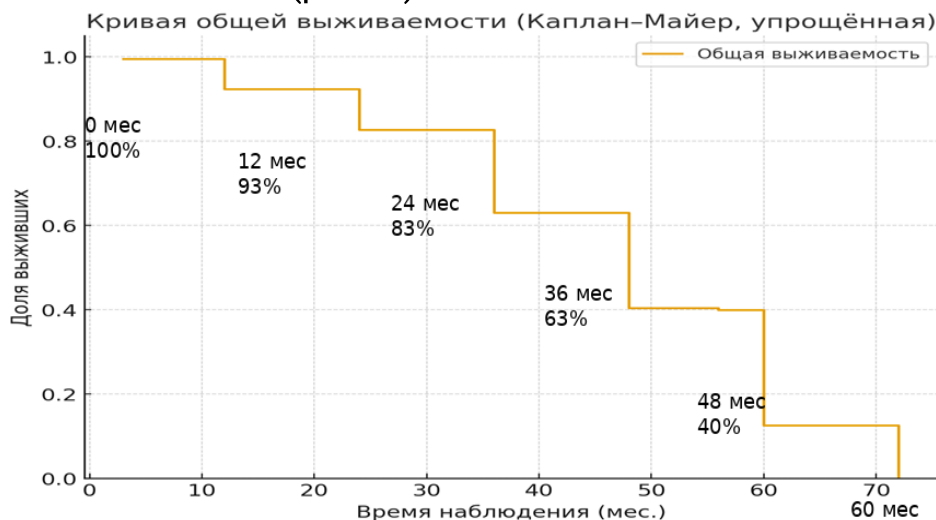
Показатели общей выживаемости достоверно различались в зависимости от возрастных групп. Так, у пациентов моложе 60 лет медиана общей выживаемости составила 58,6 месяца, тогда как в возрастной группе 60–70 лет этот показатель снижался до 38,9 месяца ( $p < 0,05$ ). В группе пациентов старше 70 лет медиану выживаемости рассчитать не удалось из-за ограниченного объёма выборки. Ухудшение прогноза у пожилых пациентов, вероятно, связано со снижением функциональной активности иммунной системы и высокой частотой сопутствующих заболеваний.

Четвёртая глава диссертации озаглавлена **«Прогностическое значение Международной системы стадирования (ISS) в условиях терапии миеломной болезни»**, в данной главе проанализирована роль системы ISS в оценке прогноза заболевания, а также её значение при определении эффективности различных терапевтических подходов. В рамках исследования был проведён сравнительный анализ клинико-лабораторных показателей у 208 пациентов основной группы и 127 пациентов ретроспективной группы. Особое внимание уделено прогностической значимости почечной недостаточности, развивающейся на фоне избыточной продукции парапротеинов и процессов остеолиза.

У 20,3% пациентов основной группы выявлены различные степени почечной дисфункции, что подтверждалось повышением уровня креатинина в сыворотке крови. В частности, у 44 пациентов уровень креатинина превышал 125 мкмоль/л, что свидетельствовало о клинически значимом нарушении функции почек. В группе тяжёлых пациентов с уровнем креатинина в диапазоне 280–988 мкмоль/л двум пациентам была проведена гемодиализная терапия.

Полученные результаты продемонстрировали взаимосвязь между стадиями ISS и показателями функции почек, подтверждая увеличение риска почечной недостаточности по мере прогрессирования заболевания. Это свидетельствует о том, что система ISS имеет важное клиническое значение не только для оценки общего прогноза, но и для определения тяжести органных осложнений. Показатели общей выживаемости анализировались с использованием метода Каплана–Майера. Согласно полученным данным, 12-месячная выживаемость составила 85–87%, а 24-

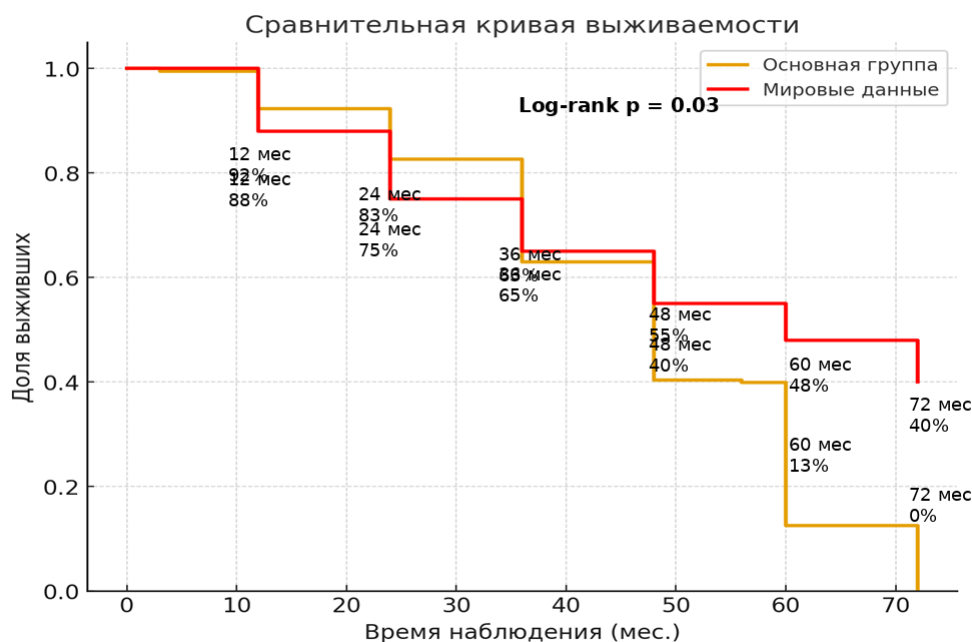
месячная – 65–68%. В течение 72-месячного (6-летнего) периода наблюдения приближение кривой выживаемости к нулевой отметке указывает на неблагоприятный долгосрочный прогноз при миеломной болезни (рис. 3).



**Рис. 3. Кривая общей выживаемости (Каплан-Майер, упрощённая)**

Согласно результатам исследования, медиана общей выживаемости пациентов составила 30–32 месяца. Данный показатель соответствует данным международных клинических исследований, в которых при применении традиционной терапии (мельфалан + преднизолон) медиана выживаемости составляла 24–30 месяцев.

После внедрения в клиническую практику высокодозной химиотерапии в сочетании с аутологичной трансплантацией стволовых клеток (АТСК) отмечено увеличение медианы общей выживаемости до 45–55 месяцев. Применение современных таргетных и иммуномодулирующих препаратов в ряде случаев привело к увеличению показателей выживаемости до 70–80 месяцев. Полученная в данном исследовании кривая выживаемости преимущественно отражает результаты традиционной терапии и демонстрирует более низкие показатели по сравнению с современными мировыми данными. Это подчёркивает необходимость широкого внедрения инновационных терапевтических подходов, своевременного применения высокодозных режимов и трансплантации стволовых клеток при лечении миеломной болезни. Сравнительный анализ общей выживаемости пациентов с миеломной болезнью показал, что медиана общей выживаемости в исследуемой группе составила примерно 60 месяцев, что превышает показатели международных исследований (48–55 месяцев при стандартных терапевтических режимах) (рис. 4).



**Рисунок 4. Сравнительная кривая выживаемости**

Согласно анализу Каплана–Майера, в течение первых 24 месяцев наблюдения кривые выживаемости исследуемой группы и глобальных данных носили параллельный характер. Однако начиная с 36-го месяца в исследуемой группе отмечалась относительно более высокая тенденция выживаемости.

При 60-месячном наблюдении общая выживаемость в исследуемой группе составила 55–57%, тогда как по международным данным этот показатель находился на уровне 45–50%. Тем не менее, после 72 месяцев различия между кривыми выживаемости практически нивелировались. Это подтверждает рецидивирующий характер миеломной болезни и ограниченность долгосрочного прогноза (таблица 1).

**Таблица 1**

**Сравнение показателей выживаемости пациентов с миеломной болезнью (исследуемая группа и глобальные данные)**

Период наблюдения	Основная группа (n=208)	Мировые данные (средние показатели по публикациям)	Источники
1 год (12 месяцев)	~92–94%	90–92%	Palumbo et al., 2015; Kumar et al., 2017
3 года (36 месяцев)	~75–77%	70–72%	Kumar et al., 2017; Moreau et al., 2019
5 лет (60 месяцев)	~55–57%	45–50%	Mateos et al., 2018; Rajkumar, 2020
>7 лет (72+ месяцев)	~30–32%	25–28%	Cavo et al., 2017; GLOBOCAN data

Сравнительный анализ общей выживаемости выявил значимые различия между группами. В ретроспективной группе (n=127) медиана общей выживаемости составила 36–40 месяцев; после 24 месяцев наблюдалось резкое снижение, а 5-летняя выживаемость не была зарегистрирована, что свидетельствует об ограниченной эффективности традиционной терапии. В исследуемой группе (n=208) медиана общей выживаемости составила 55–60 месяцев. Трёхлетняя выживаемость составила 60–65%, а пятилетняя – 25–30%, что подтверждает эффективность современных методов терапии.

Анализ по стадиям показал, что медиана выживаемости при стадии IIIA составила 45,7 месяца, тогда как при стадии IIIB – 24,2 месяца, что подчёркивает важность ранней диагностики. Кроме того, выживаемость была выше у пациентов с сохранённой функцией почек; у пациентов с повышенным уровнем креатинина медиана выживаемости составила 42 месяца (таблица 2).

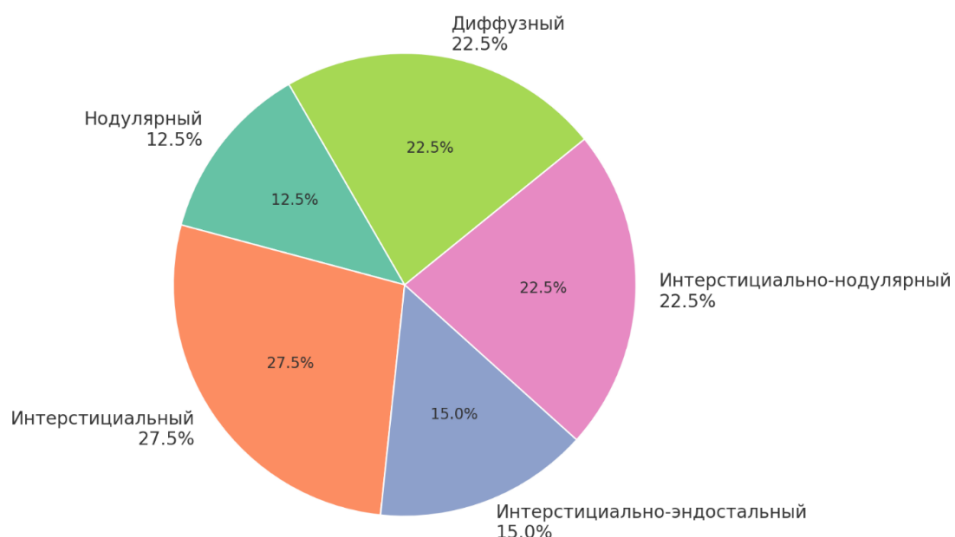
**Таблица 2**

**Поэтапное распределение пациентов с миеломной болезнью согласно системе стадирования Дьюри–Салмона**

<b>Стадии миеломы</b>	<b>Основная группа n=208, n/%</b>	<b>Ретроспективная группа n=127, n/%</b>
<b>IA</b>	20/9,5%	4/3,11
<b>IIA</b>	92/44,5%	34/26,56%
<b>IIIB</b>	15/7,3%	6/4,7%
<b>IIIA</b>	54/26,2%	61/48,44%
<b>IIIB</b>	27/12,5%	22/17,19%

Пятая глава диссертации озаглавлена «**Иммунохимические варианты миеломной болезни и их влияние на эффективность терапии**», в которой проанализированы иммунологические типы заболевания, а также их влияние на клиническое течение и результаты лечения.

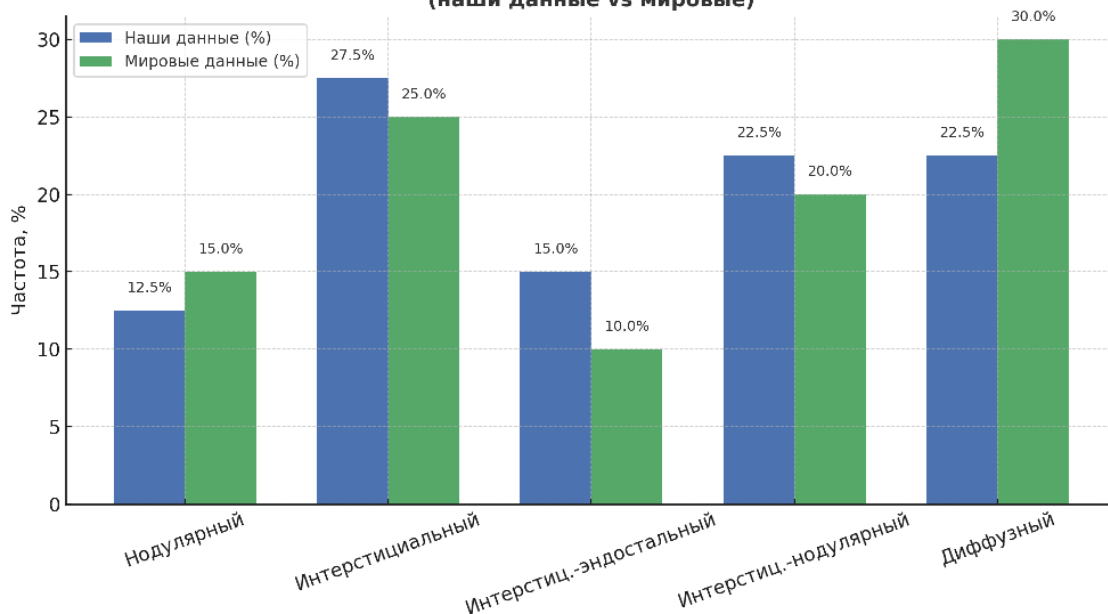
Распределение морфологических типов инфильтрации костного мозга (n=40)



**Рис. 5. Морфологические типы инфильтрации костного мозга**

Морфологические типы инфильтрации костного мозга распределились следующим образом: узловой – 12,5%, интерстициальный – 27,5%, интерстициально-эндостеальный – 15%, интерстициально-узловой – 22,5% и диффузный – 22,5%. Преобладание интерстициальных и диффузных форм отражает высокую опухолевую нагрузку и позднюю диагностику заболевания (рис. 5).

Сравнение типов инфильтрации костного мозга при ММ (наши данные vs мировые)



**Рис. 6. Сравнение морфологических типов инфильтрации костного мозга с глобальными данными**

Сравнение с глобальными данными показало сходное распределение типов инфильтрации, однако относительно более высокая частота интерстициально-эндостеальной формы может быть связана с особенностями региональной когорты и

ограниченными возможностями раннего скрининга. Наличие опухолевых клеток в периферической крови рассматривается как важный прогностический фактор при стратификации риска и выборе терапевтической тактики (рис. 6).

Лабораторное исследование сывороточных белковых компонентов – общего белка,  $\beta_2$ -микроглобулина и альбумина – имеет важное значение для точной диагностики и прогнозирования миеломной болезни. Эти биомаркеры используются для определения стадии заболевания, выявления групп риска и оценки эффективности терапии. В исследовании у 4,3% пациентов с миеломной болезнью были выявлены опухолевые клетки в периферической крови, что свидетельствует об агрессивном течении заболевания. Среднее содержание опухолевых клеток составило 4,2% и соответствовало литературным данным. Средний уровень плазматических клеток в костном мозге составил 33,4%, что превышает диагностический порог.

Количество плазматических клеток в периферической крови и костном мозге является важным критерием для оценки прогноза миеломной болезни и выбора терапевтической тактики. В ходе исследования у 9 из 208 пациентов были выявлены опухолевые клетки в периферической крови со средним содержанием 4,2%. Уровень плазматических клеток в костном мозге составил в среднем  $33,4 \pm 2,3\%$ , что было расценено как диагностически значимый показатель.

Результаты исследования показали снижение уровня нормальных иммуноглобулинов у пациентов с миеломной болезнью, что приводит к ослаблению иммунитета и повышенной склонности к инфекциям. У 116 из 208 пациентов были выявлены бактериальные инфекции, основными возбудителями которых являлись *Klebsiella pneumoniae* (8,6%) и *Staphylococcus aureus* (15,5%).

Наиболее часто клинически наблюдались пневмония (62,3%), синусит (16,2%) и инфекции мочевыводящих путей (14,2%). Антибиотикотерапия была назначена 102 пациентам, при этом в большинстве случаев применялись цефалоспорины (цефтриаксон, цефоперазон – 61,7%); при необходимости назначались фторхинолоны и комбинация цефтриаксон/сульбактам. В случаях неэффективности терапии, особенно при тяжёлой пневмонии, применялись карбапенемы.

Шестая глава диссертации озаглавлена «Гемореологические и мембранные изменения при миеломной болезни» и посвящена анализу реологических свойств крови, характеристик клеточных мембран у пациентов с миеломной болезнью, а также их взаимосвязи с клинико-биохимическими показателями.

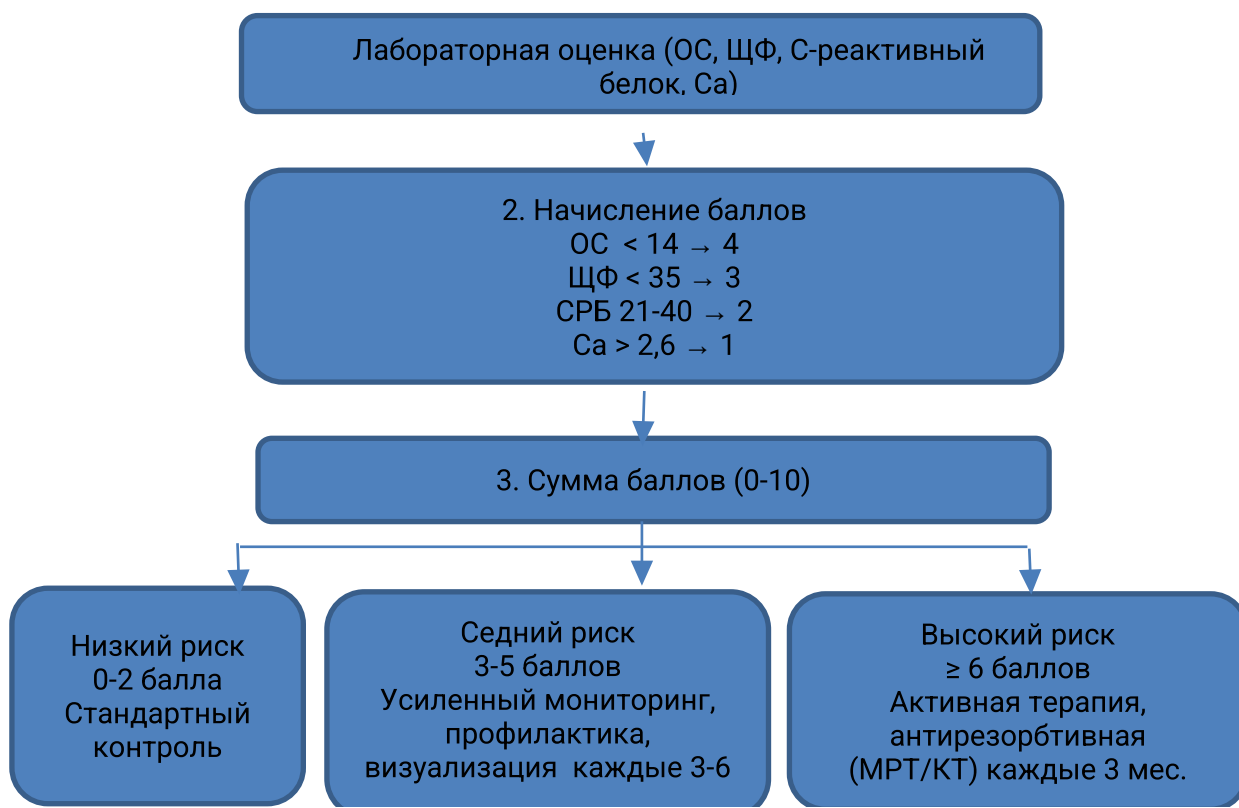
Миеломная болезнь сопровождается нарушениями реологических свойств крови. Циркулирующие парапротеины

повышают вязкость плазмы, изменяют свойства мембран эритроцитов и нарушают микроциркуляцию. Это создаёт предпосылки для развития синдрома гипервискозности, органной гипоперфузии и полиорганной недостаточности. Анализ вязкости крови и скорости сдвига показал, что на стадиях ISS I–II вязкость повышалась на 30,8% в зоне минимального напряжения и на 45,3% – в зоне максимального напряжения. На стадии ISS III отмечалось дальнейшее увеличение вязкости и снижение скорости сдвига на 40–45%, что подтверждает выраженные нарушения микроциркуляции.

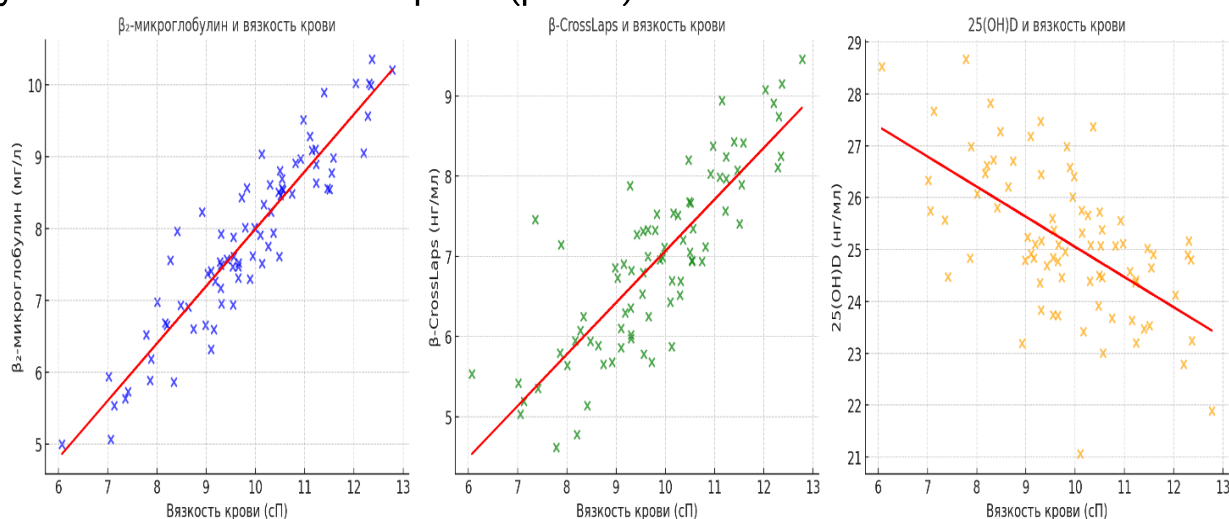
Выявлена умеренная положительная корреляция между степенью гипервискозности и уровнем М-белка ( $r_s=0,47$ ;  $p<0,01$ ), что свидетельствует о прямом влиянии опухолевой активности на реологические свойства крови. Динамический мониторинг вязкости крови, а также биомаркеров, таких как  $\beta_2$ -микроглобулин и  $\beta$ -CrossLaps, имеет важное значение для прогнозирования сосудистых осложнений и эффективного контроля синдрома гипервискозности при миеломной болезни.

С целью разработки простой и клинически применимой модели прогнозирования риска скелетных осложнений у пациентов с множественной миеломой был проведён анализ лабораторных показателей, продемонстрировавших статистически значимую ассоциацию с наличием костной патологии. На основании вычисленных отношений шансов (ОШ) и 95% доверительных интервалов (ДИ) были отобраны четыре наиболее информативных маркера, отражающих патогенетически значимые процессы: снижение остеобластической активности, усиление воспалительного цитокинового ответа и активацию костной резорбции.

### Схема-алгоритм принятия клинических решений по шкале риска костных осложнений



Согласно результатам исследования, дефицит витамина D (25-OH D <20 нг/мл) повышает риск развития гипервискозности у пациентов с миеломной болезнью на 63% (p<0,05). Витамин D участвует в регуляции минерализации костной ткани, иммунного ответа, эндотелиальной функции и активности тромбоцитов. Его дефицит приводит к повышению уровней воспалительных медиаторов (IL-6, TNF-α), усилению резорбции костной ткани (повышение β-CrossLaps), снижению клиренса β<sub>2</sub>-микроглобулина и нарушению функции почек, что в конечном итоге способствует увеличению вязкости крови (рис. 7).



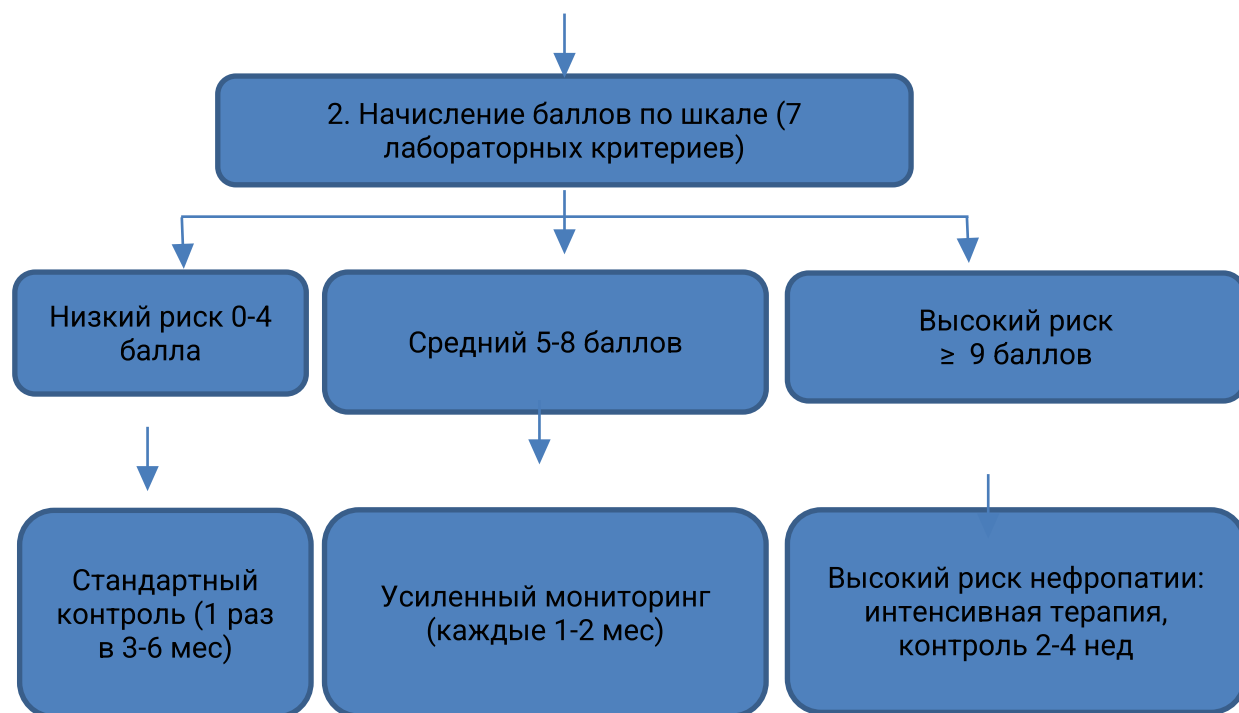
**Рис. 7. Взаимосвязь между уровнем β<sub>2</sub>-микроглобулина, β-CrossLaps, витамином D и вязкостью крови у пациентов с миеломной болезнью**

Седьмая глава диссертации озаглавлена «Алгоритм дифференциальной диагностики миеломной болезни: подходы и рекомендации» и посвящена разработке многоэтапного диагностического алгоритма, направленного на раннюю и точную тахисийу заболевания.

Алгоритм дифференциальной диагностики миеломы представляет собой последовательный и комплексный процесс, который позволяет эффективно выявить заболевание на разных его стадиях и направить лечение на устранение основных патогенетических механизмов.

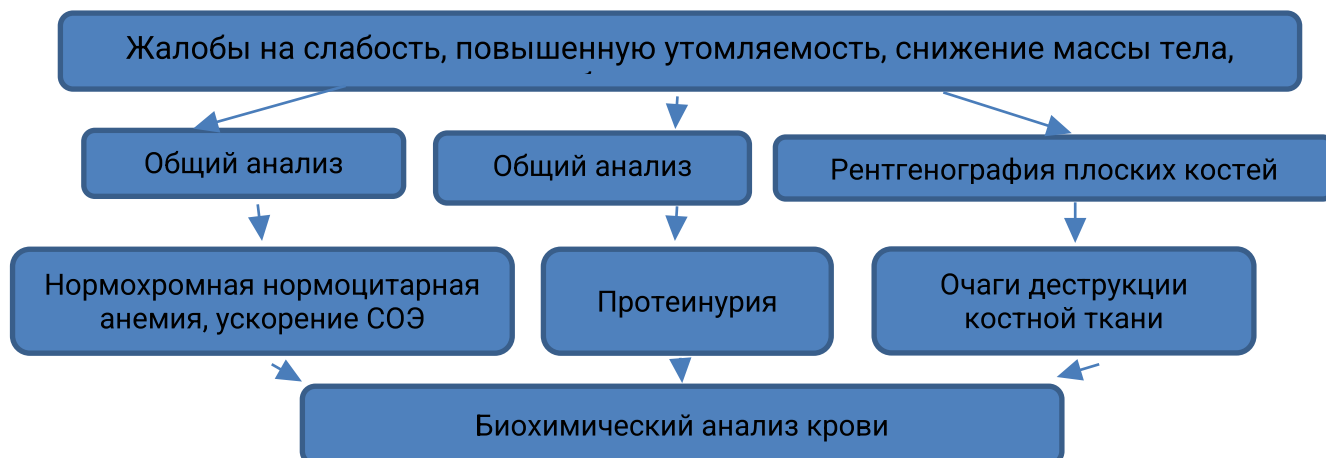
### Прогностическая шкала риска нефропатии при ММ

1. Первичная оценка пациента с ММ:  
Креатинин, СКФ, протеинурия,  
Вязкость, ЭФПЭ, ζ-потенциал,  
электрический пробой



Миеломная болезнь характеризуется неконтролируемой пролиферацией плазматических клеток в костном мозге и продукцией парапротеинов. Клинически начальные проявления включают слабость, утомляемость, снижение массы тела и боли в костях. На первом этапе алгоритма оцениваются клинические жалобы и общие лабораторные показатели (общий анализ крови и мочи), что позволяет выявить анемию и протеинурию.

На втором этапе с помощью биохимических исследований определяется наличие гиперпротеинемии и уровень парапротеина. Электрофорез белков крови и мочи используется для выявления М-градиента. Для подтверждения диагноза проводится стерильная пункция костного мозга с оценкой инфильтрации плазматическими клетками. На заключительном этапе выполняется иммунологическое типирование парапротеинов, что позволяет определить вариант миеломы и выбрать индивидуальную терапевтическую тактику.





Дифференциальная диагностика множественной миеломы начинается с тщательного сбора жалоб пациента, которые могут включать слабость, повышенную утомляемость, снижение массы тела и боли в костях. Эти симптомы, хоть и неспецифичны, часто являются ранними признаками миеломы, поскольку заболевание затрагивает костную ткань и ведет к нарушению нормального функционирования органов.

## ВЫВОДЫ

На основе проведенных исследований по диссертации доктора наук (DSc) на тему: «Эпидемиологические и клинко-патогенетические аспекты развития миеломной болезни в Узбекистане», представлены следующие выводы:

1. Выявлены воспалительные маркеры остеодеструкции у 68% пациентов, преимущественно поразились кости черепа (53%), позвоночника (61%) и таза (48%). Медиана общей выживаемости у больных с остеодеструкцией оказалась на 22 месяца ниже, чем у пациентов без данного осложнения (38 против 60 месяцев,  $p=0,004$ ), что подтверждает их ключевую роль и прогностическую ценность.

2. Низкий уровень витамина D (<20 нг/мл) отмечен у 74% пациентов и достоверно коррелировал с высокой активностью костной резорбции (по  $\beta$ -CrossLaps) и множественными поражениями скелета ( $r = -0,41$ ,  $p < 0,001$ ). Установлено, что выраженный дефицит витамина D сокращает общую выживаемость на 18 месяцев ( $p=0,016$ ). Этот показатель может рассматриваться как новый модифицируемый прогностический фактор.

3. Влияние парапротеинов на реологию крови оказалось значительным. Высокая концентрация парапротеинов, включая гиперпротеинемию, коррелировала с повышением вязкости крови и снижением деформационной способности эритроцитов. Высокая статистическая корреляция между уровнем парапротеинов и показателями вязкости ( $r_s = 0,47$ ;  $p < 0,01$ ) подтверждает их ведущую роль в развитии синдрома гипервязкости.

4. У пациентов с миеломной болезнью угнетение остеобластической активности- снижение остеокальцина (71,2%) и щелочной фосфатазы (67,3%) – патогенетически сопряжено с системным воспалением (СРБ 21–40 мг/л;  $t=9,58$ ;  $p < 0,05$ ), гиперпротеинемией вследствие патологической иммуноглобулиновой секреции ( $t=5,17$ ;  $p < 0,05$ ) и реологическими нарушениями, о чём свидетельствует положительная корреляция вязкости крови с  $\beta_2$ -микроглобулином ( $r_s=+0,43$ ;  $p < 0,01$ ) и маркером костной резорбции  $\beta$ -CrossLaps ( $r_s=+0,41$ ;  $p < 0,01$ ); при этом дефицит витамина D увеличивает риск развития костных осложнений в 1,63 раза ( $RR=1,63$ ;  $p=0,018$ ), что в совокупности обосновывает необходимость ранней комплексной оценки иммуноглобулинового профиля с учетом антибиотикорезистентности микроорганизмов для стратификации риска и выбора терапии.

5. Применение балльных алгоритмов стратификации риска позволяет количественно дифференцировать пациентов с миеломой по вероятности развития осложнений. Согласно шкале костных осложнений, пациенты распределяются на группы низкого (0–2 балла), среднего (3–5 баллов) и высокого риска ( $\geq 6$  баллов), что определяет частоту наблюдения – от стандартного контроля до активного мониторинга терапии каждые 3 месяца. По прогностической шкале нефропатии низкий риск соответствует 0–4 баллам, средний – 5–8, высокий –  $\geq 9$ . Частота наблюдения варьирует в зависимости от риска: от 1 раза в 3–6 месяцев до 1 раза в 1–2 месяца, а в группе высокого риска – каждые 2–4 недели.

**ONE TIME SCIENCE COUNCIL ON AWARD THE SCIENTIFIC  
DEGRESS DSc. 06/2025.27.12.Tib.01.02. AT THE TASHKENT STATE  
MEDICAL UNIVERSITY**

---

**REPUBLICAN SPECIALIZED SCIENTIFIC-PRACTICAL MEDICAL CENTER  
OF HEMATOLOGY**

**ASRAROVA NIGORA MIRFOZIL QIZI**

**EPIDEMIOLOGICAL AND CLINICAL-PATHOGENETIC ASPECTS OF THE  
DEVELOPMENT OF MYELOMA DISEASE IN UZBEKISTAN**

**14.00.29 – Hematology and transfusiology  
14.00.16 – Normal pathologist physiology**

**ABSTRACT  
of the dissertation doctor of sciences (DSc) in medical sciences**

**TASHKENT-2026**

The topic of the Doctor doctor of sciences (DSc) in medical sciences dissertation in Medical Sciences is registered with the Supreme Attestation Commission under the Ministry of Higher Education, Science and Innovations of the Republic of Uzbekistan under No.

**B2023.4.DSc/Tib968.**

The dissertation was completed at the Republican specialized scientific-practical medical center of hematology.

The abstract of the dissertation in three languages (Uzbek, Russian, English (summary)) is posted on the web page of the Scientific Council [www.medsport.uz](http://www.medsport.uz) and the information and educational portal "ZiyoNet" ([www.ziynet.uz](http://www.ziynet.uz))

**Scientific Consultants:** **Kayumov Abdurakhmon Abdumavliyanovich**  
Doctor of medical sciences, Professor  
**Azimova Sevara Bakhodirovna**  
Doctor of medical sciences, Professor

**Official opponents:** **Iriskulov Bakhtiyor Uktamovich**  
Doctor of Medical Sciences, Professor  
**Ubaydullaeva Zukhra Ibragimovna**  
Doctor of Medical Sciences, Professor  
**Bakhovadinov Burkhonidin**  
Doctor of Medical Sciences, Professor

**Leading organization:** **Bukhara State Medical Institute named after Abu Ali ibn Sino**

Scientific Council \_\_\_\_\_ at Tashkent State Medical University (Address 2 Farobi str., Almazar district, 100109 Tashkent. Tel./Fax (+99878) 150-78-25, e-mail: [tta2005@mail.ru](mailto:tta2005@mail.ru)).

The dissertation can be looked through in the Information Resource Centre of Tashkent State Medical University (registered under No.\_\_\_\_). Address: 2 Farobi str., Almazar district, 100109 Tashkent.  
Tel./Fax (+99878) 150-78-14.

The abstract of dissertation was distributed on «\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2026 y.  
(Registry record No. \_\_\_\_ dated «\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2026 y.)

**A.G. Gadaev**  
Chairman of the Scientific Council for the Award of Scientific Degrees, Doctor of Medical Sciences, Professor

**D.A. Nabieva**  
Scientific Secretary of the Scientific Council for the Award of Scientific Degrees, Doctor of Medical Sciences, Professor

**Sh.A. Babadjanova**  
Chairman of the Scientific Seminar at the Scientific Council for the Award of Scientific Degrees, Doctor of Medical Sciences, Professor

**INTRODUCTION (abstract of the dissertation of the Doctor of**

## Sciences (DSc))

**The aim of the study** was to evaluate the clinical and epidemiological features that determine the prevalence, morbidity and mortality, as well as to determine the predictive value of risk factors for complications at various stages of myeloma.

**The object of the study** consisted of patients undergoing inpatient treatment at the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Hematology, with an established diagnosis of multiple myeloma of the G-immunochemical variant, aged 18 to 76 years, who were at various stages of the disease and received therapy in accordance with clinical protocols.

### **The scientific novelty of the study consists of the following:**

A significant correlation has been established between the levels of  $\beta_2$ -microglobulin and  $\beta$ -CrossLaps and blood viscosity, which confirms their importance as independent markers for the early detection of hyperviscosity and the prognosis of diseases associated with osteolysis and renal dysfunction;

The effect of vitamin D deficiency on blood viscosity in multiple myeloma has been demonstrated. The results show that vitamin D deficiency contributes to increased inflammation and hyperviscosity, which opens up new prospects for improving myeloma therapy taking vitamin D into account;

The effect of vitamin D deficiency on blood viscosity in myeloma - manifested by increased inflammation and hyperviscosity - indicates a significant role of vitamin D in the treatment of this disease;

Correlations between hematological abnormalities, such as changes in blood cell composition and paraprotein levels, and the rheological properties of blood in patients with myeloma were evaluated; it was established that this allows more accurate prediction of the risk of vascular and ischemic complications;

Active bone resorption, accompanied by an increase in  $\beta$ -CrossLaps levels, affects inflammation and blood viscosity, which justifies the need to develop new therapeutic principles aimed at suppressing osteoblastic activity and inflammation, as well as preventing complications;

It was demonstrated that the integration of laboratory, biochemical and pathophysiological parameters in myeloma increases the level of early diagnosis and prognosis of the disease, and contributes to the optimization of treatment methods.

Based on the scientific results obtained in determining the molecular and biochemical parameters in patients with myeloma disease, a comprehensive diagnostic approach has been developed that allows assessment of disease activity, determination of prognosis, and selection of an individualized treatment strategy.

Based on scientific results obtained in the assessment of epidemiological, clinical and pathogenetic aspects of myeloma

development in Uzbekistan:

*The first scientific novelty:* the study established a significant correlation between the levels of  $\beta_2$ -microglobulin and  $\beta$ -CrossLaps and blood viscosity, which confirms their importance as independent markers for the early detection of hyperviscosity and the prognosis of diseases associated with osteolysis and renal dysfunction; this was introduced into the practice of hematology departments of the Khorezm Regional Multidisciplinary Medical Center by order dated 26.02.2025, No. 58-I, and the Bukhara Regional Multidisciplinary Medical Center (21.02.2025, No. 38) (Conclusion of the Scientific and Technical Council under the Ministry of Health dated February 16, 2026, No. 03/06). Social efficiency: the introduction of new diagnostic and treatment methods contributes to the early detection of myeloma, reducing the incidence of complications, improving the quality of life of patients, maintaining working capacity, reducing disability and premature mortality, which generally strengthens social stability. Cost-effectiveness: the use of modern approaches to diagnosis and therapy reduces the length of hospitalization and additional costs, helps save funds, restore working capacity and reduce the frequency of complications. Conclusion: the identified indicators can be used as independent markers for the early diagnosis of hyperviscosity syndrome, as well as for predicting osteolysis and renal dysfunction.

*The second scientific novelty:* for the first time in this field of scientific research, the effect of vitamin D deficiency on blood viscosity in multiple myeloma has been demonstrated. The results show that vitamin D deficiency contributes to increased inflammation and hyperviscosity, which opens up new prospects for improving myeloma therapy with consideration of vitamin D; this was introduced into the practice of hematology departments of the Khorezm Regional Multidisciplinary Medical Center by order dated 26.02.2025, No. 58-I, and the Bukhara Regional Multidisciplinary Medical Center (21.02.2025, No. 38) (Conclusion of the Scientific and Technical Council under the Ministry of Health dated February 16, 2026, No. 03/06). Social efficiency: the introduction of new diagnostic methods has increased the effectiveness of the assessment of bone complications in myeloma by 57%. Cost-effectiveness: the use of modern approaches to diagnosis and treatment reduces the length of hospitalization of patients with bone complications and reduces additional costs. Conclusion: assessment of the effect of vitamin D deficiency on increased blood viscosity, enhanced inflammatory activity and the development of hyperviscosity syndrome makes it possible to predict bone complications, promotes the restoration of working capacity and ensures effective prediction of complications.

*The third scientific novelty:* correlations between hematological disorders - such as changes in blood cell composition and paraprotein levels - and the rheological properties of blood in patients with myeloma were studied; it was established that this allows more accurate prediction

of the risk of vascular and ischemic complications; this was introduced into the practice of hematology departments of the Khorezm Regional Multidisciplinary Medical Center by order dated 26.02.2025, No. 58-I, and the Bukhara Regional Multidisciplinary Medical Center (21.02.2025, No. 38) (Conclusion of the Scientific and Technical Council under the Ministry of Health dated February 16, 2026, No. 03/06). Social efficiency: the introduction of new prediction methods will help preserve kidney function, reduce disability and premature death by detecting nephrological complications of myeloma 61% earlier. Cost-effectiveness: the use of these approaches reduces the length of hospitalization and additional dialysis costs, leading to budget savings. Conclusion: predicting nephrological complications can significantly reduce the cost of dialysis services and provide additional socio-economic benefits.

*The fourth scientific novelty:* active bone resorption, accompanied by an increase in  $\beta$ -CrossLaps levels, affects inflammation and the rheological properties of blood, which can serve as a basis for the development of new therapeutic strategies aimed at correcting osteoblastic activity and inflammation; this was introduced into the practice of hematology departments of the Khorezm Regional Multidisciplinary Medical Center by order dated 26.02.2025, No. 58-I, and the Bukhara Regional Multidisciplinary Medical Center (21.02.2025, No. 38) (Conclusion of the Scientific and Technical Council under the Ministry of Health dated February 16, 2026, No. 03/06). Social efficiency: the introduction of new methods enables early detection of infectious complications in myeloma, reduces their severity and improves the quality of life of patients. Cost-effectiveness: the use of modern approaches reduces additional costs by predicting infectious pathogens and their antibiotic sensitivity both before hospitalization and during hospital stay. Conclusion: pre-prescribing antibiotics helps prevent the worsening of infectious complications and reduces the need for additional medications.

*The fifth scientific novelty:* the rationale for integrating laboratory, biochemical and pathophysiological parameters in myeloma increases the level of early diagnosis and prognosis of the disease and contributes to the optimization of treatment methods; this was introduced into the practice of hematology departments of the Khorezm Regional Multidisciplinary Medical Center by order dated 26.02.2025, No. 58-I, and the Bukhara Regional Multidisciplinary Medical Center (21.02.2025, No. 38) (Conclusion of the Scientific and Technical Council under the Ministry of Health dated February 16, 2026, No. 03/06). Social efficiency: an integrated approach to myeloma helps reduce the incidence of complications and their prevention, maintain working capacity, and reduce the rate of premature mortality associated with complications. Cost-effectiveness: modern laboratory diagnostic methods and comprehensive assessment of the rheological properties of blood enable the study of pathogenetic and pathophysiological features of complications, their prevention, and the

introduction of pathogenetic treatment methods. Conclusion: in Uzbekistan, myeloma is widespread, mainly among the population over 60 years of age, with significant regional differences in distribution and clinical manifestations; the International Staging System (ISS) and biomarkers ( $\beta_2$ -microglobulin, albumin, vitamin D) are of prognostic importance, and skeletal and nephropathic complications significantly reduce survival. Thus, the results of the dissertation indicate the need for early diagnosis, risk stratification and the development of individualized treatment strategies.

**The structure and scope** of the dissertation consists of an introduction, seven chapters, a conclusion, practical recommendations and a list of references. The volume of the dissertation was 208 pages.

**ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ**  
**СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ**  
**LIST OF PUBLISHED WORKS**  
**I бўлим (I часть; I part)**

**ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ**  
**СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ**  
**LIST OF PUBLISHED WORKS**  
**I бўлим (I часть; I part)**

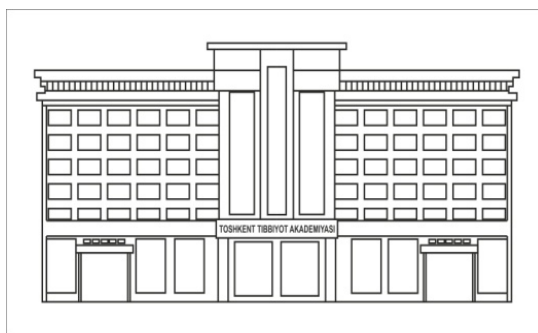
1. Asimova S. B ,Asrarova N. M.,Akhmedova D. B. On the Issue of Pathogenetic Factors of Myeloma Development// Eurasian Medical Research Periodical Volume 18 | March 2023, стр 107-111 .<https://geniusjournals.org/index.php/emrp/article/view/3708>
2. Асрарова Н.М. Каюмов А.А. Азимова С.Б. Возрастные аспекты клинических проявлений множественной миеломы//Academic Research in Educational Sciences, Volume 5 Issue 7 |2024 стр 133-141. <https://ares.uz/ru/maqola-sahifasi/voznastnye-aspekty-klinicheskikh-proyavlenij-mnozhestvennoj-mielomy>
3. Асрарова Н.М. Каюмов А.А. Азимова С.Б. Ахмедова Д.Б. Роль гематологического мониторинга у пациентов с миеломной болезнью//Тиббиетда янги кун, 7(69) 2024, стр 332-336. [https://repo.tma.uz/xmlui/handle/1/848?utm\\_source=copilot.com](https://repo.tma.uz/xmlui/handle/1/848?utm_source=copilot.com)
4. Асрарова Н.М. Каюмов А.А. Азимова С.Б. Analysis of Prevalence and Incidence of Multiple Myeloma in the Republic of Uzbekistan: Data and Trends//American Journal of Medicine and Medical Sciences Received: Jul. 30, 2024; Accepted: Aug. 20, 2024; стр2052-2056 <http://article.sapub.org/10.5923.j.ajmms.20241408.23.html#Sec1>
5. Asimova S.B., Asrarova N.M, Kayumov A.A. Myeloma kasallasi va patogenezing zamonaviy aspektlari// Eurasian Journal Of Medical And Natural Sciences, Volume 3 Issue 5, May 2023 Received: 28th April 2023 Accepted: 04th May 2023 Online: 05th May 2023, стр51-57 <https://www.in-academy.uz/index.php/EJMNS/article/view/9582>

6. Асрарова Н.М. Каюмов А.А. Азимова С.Б. К вопросу о клинико-эпидемиологических аспектах миеломной болезни//Gumanitar va tabiiy fanlarr jurnali, 1,2023 Volume 1 Issue 5 стр173-175. <https://journals.tnmu.uz/index.php/gtfj/article/view/193>
7. Асрарова Н.М. Бактериальные маркеры и инфекционные осложнения при множественной миеломе статья// Gumanitar va tabiiy fanlarr jurnali, 17(12) 2024 Volume 1 Issue 17 стр267-270. <https://journals.tnmu.uz/index.php/gtfj/article/view/1120>
8. Асрарова Н.М. Лабораторные маркеры скелетных осложнений миеломной болезни статья// Gumanitar va tabiiy fanlarr jurnali, 15(10)2024 Volume 1 Issue 15 стр 271-274. <https://journals.tnmu.uz/index.php/gtfj/article/view/756>
9. Асрарова Н.М. Азимова С.Б. Каюмов А.А. Clinical Recommendations for The Diagnosis and Correction of Increased Osteoclastogenesis in Patients with Myeloma//Advances in Bioresearch ABR Vol 16 [2] March 2025 стр 118-123. (<https://soeagra.com/>) <https://soeagra.com/abr/abrmarch2025/18.pdf>
10. Асрарова Н.М. Ким О.В. Множественная миелома :инфекционные осложнения и роль генов резистентности (NDM,OXA-48,KPC,VRE,ESBL)// Gumanitar va tabiiy fanlarr jurnali,1.2025Volume1Issue25стр85-89. <https://journals.tnmu.uz/index.php/gtfj/article/view/2214>
11. Асрарова Н.М. Почечные осложнения при множественной миеломе: лабораторные маркеры и патогенетические механизмы. // Tibbiyot asoslari No11, 2026. Jild. 1 стр 281-284 <https://journals.tnmu.uz/index.php/tas/article/view/5420>

## II бўлим (II часть; II part)

12. Kayumov A.A., Asrarova N.M., Azimova S.B. Features of the incidence of multiple myeloma in Uzbekistan// Nazariy va klinik tibbiyot jurnali №3, 2023 г. стр 177. <https://jtcm.uz/pdf-view?id=43>
13. Азимова С. Б., Каюмов А. А., Асрарова Н. М.К вопросу о клинико-эпидемиологических аспектах миеломной болезни //Nazariy va klinik tibbiyot jurnali №3, 2023 г., стр 186. <https://jtcm.uz/pdf-view?id=43>
14. Асрарова Н.М. Каюмов А.А. Азимова С.Б. Role of Immunohistochemical Variants in Multiple Myeloma тезис E-Global Congress 28th February 2026, стр11-12 <https://eglobalcongress.com/index.php/egc/article/view/434> <https://eglobalcongress.com/index.php/egc/issue/view/39>
15. Асрарова Н.М. The Role of Microbiological Markers in The Diagnosis of Infectious Complications of Myeloma London International Monthly Conference on Multidisciplinary Research and Innovation (LIMCMRI), 4(1), 479. <https://worldsciencepub.com/index.php/lmc/article/view/8566>
16. N.M. Asrarova, S.B. Azimova Impact of Blood Hemorheological Properties on Nephropathy in Patients with Multiple Myeloma Integration of Education and Science: Global Challenges and Solutions Volume 02, Issue 06, 2026 <https://doi.org/10.5281/zenodo.20577946> <https://zenodo.org/badge/DOI/10.5281/zenodo.20577946.svg>
17. Асрарова Н.М., Азимова С.Б. (2026). Гемореологические изменения у пациентов с множественной миеломой. Germany Conference on Experience and Research Volume 02, Issue 06 <https://doi.org/10.5281/zenodo.20579467>

Автореферат «Тошкент тиббиёт Университети ахборотномаси»  
журнали  
таҳририятида таҳрирдан ўтказилди



M U H A R R I R I Y A T V A N A S H R I Y O T B O ' L I M I

---

Разрешено к печати:            года  
Объем – 2,9 уч. изд. л. Тираж – 100. Формат 60x84. 1/16. Гарнитура «Times New Roman»  
Заказ № 0463 -2019. Отпечатано РИО ТМА  
100109. Ул. Фароби 2, тел: (998 71)214-90-64, e-mail: rio-tma@mail.ru