

**АКАДЕМИК Ё.Х.ТЎРАҚУЛОВ НОМИДАГИ РЕСПУБЛИКА
ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН ЭНДОКРИНОЛОГИЯ ИЛМИЙ-АМАЛИЙ
ТИББИЁТ МАРКАЗИ ХУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР
БЕРУВЧИ DSc.04/01.04.2023.Tib.161.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

**АКАДЕМИК Ё.Х.ТЎРАҚУЛОВ НОМИДАГИ РЕСПУБЛИКА
ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН ЭНДОКРИНОЛОГИЯ ИЛМИЙ-АМАЛИЙ
ТИББИЁТ МАРКАЗИ**

ХАЛИМОВА НАРГИЗА ЮСУФОВНА

**ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИЯДА МЕТАБОЛИК ВА НЕЙРОКОГНИТИВ
УЗГАРИШЛАРНИ ТАШХИСЛАШ ВА ДАВОЛАШ**

14.00.03 – Эндокринология

**ТИББИЁТ ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PhD)
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ**

ТОШКЕНТ – 2025

УЎК: 616.61- 036.12 : 616.462- 089.843

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)

Contents of dissertation abstract of doctor of philosophy (PhD)

Халимова Наргиза Юсуфовна

Гиперпролактинемияда метаболик ва нейрокогнитив узгаришларни ташхислаш ва даволаш..... 3

Халимова Наргиза Юсуфовна

Диагностика и лечение метаболических и нейрокогнитивных нарушений при гиперпролактинемии..... 37

Khalimova Nargiza Yusufovna

Diagnosis and treatment of metabolic and neurocognitive disorders in hyperprolactinemia 78

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ
List of published works.....85.

**АКАДЕМИК Ё.Х.ТЎРАҚУЛОВ НОМИДАГИ РЕСПУБЛИКА
ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН ЭНДОКРИНОЛОГИЯ ИЛМИЙ-АМАЛИЙ
ТИББИЁТ МАРКАЗИ ХУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР
БЕРУВЧИ DSc.04/01.04.2023.Tib.161.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

**АКАДЕМИК Ё.Х.ТЎРАҚУЛОВ НОМИДАГИ РЕСПУБЛИКА
ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН ЭНДОКРИНОЛОГИЯ ИЛМИЙ-АМАЛИЙ
ТИББИЁТ МАРКАЗИ**

ХАЛИМОВА НАРГИЗА ЮСУФОВНА

**ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИЯДА МЕТАБОЛИК ВА НЕЙРОКОГНИТИВ
УЗГАРИШЛАРНИ ТАШХИСЛАШ ВА ДАВОЛАШ**

14.00.03 – Эндокринология

**ТИББИЁТ ФАҢЛАРИ БЎЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PhD)
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ**

ТОШКЕНТ – 2025

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Олий таълим, фан ва инновациялар вазирлиги хузуридаги Олий аттестация комиссиясида B2022.1.PhD/Tib2384 рақам билан рўйхатга олинган.

Докторлик диссертацияси Академик Ё.Х.Тўракулов номидаги Республика ихтисослаштирилган эндокринология илмий-амалий тиббиёт марказида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгашнинг веб-саҳифасида (www.endomarkaz.uz) ва «ZiyoNet» ахборот-таълим порталида (www.ziynet.uz) жойлаштирилган.

Илмий раҳбар:

Холикова Адлия Амануллаевна
тиббиёт фанлари доктори.

Расмий оппонентлар:

Нажмутдинова Дилором Камаритдиновна
тиббиёт фанлари доктори, профессор.
Джурасева Азиза Шахзадэевна
тиббиёт фанлари номзоди, доцент.

Етакчи ташкилот:

Тошкент Педиатрия Тиббиёт Институти

Диссертация ҳимояси Ё.Х.Тўракулов номидаги Республика ихтисослаштирилган эндокринология илмий-амалий тиббиёт маркази хузуридаги DSc.04/01.04.2023.Tib.161.01 рақамли Илмий кенгашнинг 2025 йил «_____» _____ соат _____ даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100125, Тошкент шаҳри, Мирзо Улуғбек тумани, Мирзо Улуғбек кўчаси, 56-уй. Тел/факс: (+99871) 262-27-02, e-mail: info@endomarkaz.uz).

Диссертация билан Ё.Х.Тўракулов номидаги Республика ихтисослаштирилган эндокринология илмий-амалий тиббиёт маркази Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (_____ рақами билан рўйхатга олинган). (Манзил: 100125, Тошкент шаҳри, Мирзо Улуғбек тумани, Мирзо Улуғбек кўчаси, 56-уй. Тел/факс: (+99871)262-27-02).

Диссертация автореферати 2025 йил «_____» _____ кунни тарқатилди.

(2025 йил «_____» _____ даги _____ рақамли реестр баённомаси).

З.Ю.Халимова

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

У.А. Мирсаидова

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш илмий котиби,
тиббиёт фанлари буйича фалсафа доктори(PhD)

Г.О. Алимухамедова

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

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Дунёда гиперпролактинемия (ГПРЛ) клиник эндокринологияда энг кенг тарқалган муаммолардан биридир. Гипотиреоз билан оғриган беморлар, нейролептиклар фойдаланувчилари, бепуштлик билан оғриган беморлар ва соғлом пременопаузал аёллар каби айрим популяцияларда гиперпролактинемиянинг тарқалиши кенг ўрганилган. Диссертациямизда биз гиперпролактинемия (ГПРЛ) диагностикаси ва даволаш хусусиятларини, айниқса унинг метаболик бузилишлар асосида туриши ва нейрокогнитив функцияларга таъсирини ўргандик. Клиник маълумотлар юқори пролактин даражасининг семизлик ва дислипидемия, глюкоза интолеранси ва инсулинга сезувчанликнинг пасайиши каби метаболик касалликларнинг кўпайиши билан боғлиқлигини кўрсатади ва пролактин даражаси допамин агонистлари билан нормаллашганда бу касалликларнинг аксарияти яхшиланиши чуқур урганиб чиқилди. Патологик гиперпролактинемия жигарранг ёғ тўқималарига кучли таъсир кўрсатади, термогенетик маркёрларни камайтиради ва тўқималарнинг оқаришига олиб келади. Бундан ташқари, юқори пролактин миқдори тери ости оқ ёғ тўқимасида липоген маркерларни ўзгартиради ва жуда тўйинган ёғлар туфайли глюкоза интолерансини кучайтиради.

Жаҳонда hozirgi кунга келиб кандли диабет, метаболик синдром, ортикча вазн ва шу билан боғлиқ холда ривожланувчи асаб ва рухий нуқсонларини келиб чиқиши бўйича қатор мақсадли тадқиқотлар олиб борилмоқда. Бу борада конда ПРЛ миқдорининг ошиши ва у билан боғлиқ муаммоларнинг ҳам углевод ва липид спекторидаги ўзгаришларда таалукли омилларини исботлаш марказий Европа давлатлари Британия ва Неаполь университети, Швеция давлатлари олимлари (Rosa Rirchio, Annamariya Colao, genata Auriemma) томонидан купгина тадқиқотлар олиб борилмоқда. Бундан ташқари Урта осие ва Хитой олимлари (Yao S, Song J, Gao J, Lin P, Yang M, Zahid KR, Yan Y, Cao C), ҳам конда ПРЛ миқдори билан боғлиқ муаммоларга жуда катта эътибор қаратишмоқда. Бу борада Япония миллий университети олимлари Nagano M, Kelly PA, Kondo T, Banno H, Okunomiya T, Amino Y, Endo K, Nakakura A, нинг гипер- ва гипопролактинемияга боғлиқ муаммоларга қаратилган тадқиқотлари алоҳида илмий аҳамият касб этмоқда.

Мамлакатимизда соғлиқни сақлаш соҳасини ривожлантириш, тиббий тизимни жаҳон андозалари талабларига мослаштириш, жумладан, эндокринология соҳасидаги илмий-тадқиқот фаолиятини такомиллаштириш, соҳадаги ишчиларнинг илмий салоҳиятини оширишга қаратилган муайян чора-тадбирлар амалга оширилмоқда. Бу борада 2022-2026 йилларга мўлжалланган Янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегиясининг еттита устувор йўналишига мувофиқ аҳолига тиббий хизмат кўрсатиш даражасини янги босқичга кўтаришда «...бирламчи тиббий-санитария хизматида аҳолига малакали хизмат кўрсатиш сифатини яхшилаш...»¹ каби вазифалар

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

белгиланган. Ушбу вазифалардан келиб чиққан ҳолда республика аҳолисига ижтимоий ва тиббий хизмат кўрсатиш сифатини ошириш, шунингдек, давлат муҳофазасига муҳтож аҳоли ўртасида касалликларнинг ривожланишига қарши профилактика чораларини такомиллаштириш юзасидан тадқиқотларни амалга ошириш мақсадга мувофиқ.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 28 январдаги ПФ–60-сон «2022-2026 йилларга мўлжалланган Янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегияси тўғрисида», 2018 йил 7 декабрдаги ПФ-5590-сон «Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлар тўғрисида»ги фармонлари, 2022 йил 26 январдаги ПҚ-102-сон «Эндокринология хизматини такомиллаштириш ва кўламини кенгайтириш чора-тадбирлари тўғрисида», 2021 йил 25 майдаги ПҚ-5124-сон «Соғлиқни сақлаш соҳасини комплекс ривожлантиришга доир қўшимча чора-тадбирлар тўғрисида»ги қарорлари ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

Тадқиқотнинг Ўзбекистон Республикаси фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги. Мазкур тадқиқот миллий ривожланиш стратегиясининг республика фан ва технологиялари ривожланишининг IV булимига мувофиқ «Тиббиёт ва фармакология», Ўзбекистон Республикаси фан ва технологияларни ривожлантиришнинг устувор йўналишига мувофиқ бажарилган.

Муаммонинг ўрганганлик даражаси. Пролактин (ПРЛ) - лактация, кўпайиш, метаболизм ва иммунитетни тартибга солишда иштирок этадиган гипофиз безининг кўп функцияли гормонларидан биридир. Физиологик гиперпролактинемия (ГПРЛ) ҳомиладорлик, семириш, жисмоний фаоллик ва стресс пайтида кузатилади. Йиғилган экспериментал маълумотлар шуни кўрсатадики, пролактин меъёрий курсаткиларда β хужайраларининг кўпайишини рағбатлантириши, инсулин сезгирлигинива секрециясини яхшилаши мумкин. Шунингдек, у адипогенезни бошқаришда, липид метаболизи ва яллиғланишни тартибга солиш учун адипокин вазифасини бажаради. Турли тадқиқотларга кўра, бугунги кунга қадар кон зардобдаги пролактиннинг патологик юкори курсаткичлари ва метаболик параметрлар: артериал кон босимининг ошиши, бел атрофи айланасининг ошиши, аорта томири котиб қолиш ҳолатлари, ўлим ҳолатлари орасида ижобий боғлиқлик аниқланган. Аммо шу билан бирга, бошқа тадқиқотлар зардобдаги ПРЛ даражаси ва юрак-қон томир ҳодисалари, юрак мушакларининг қайта тикланиши(ремоделяция), диабет, метаболик синдром, НОМА индекси ва салбий липид профиллари каби метаболик параметрлар ўртасидаги тесқари муносабат борлигини кўрсатди. Шунинг учун зардобдаги ПРЛ даражаси ва ГПРЛдаги метаболизм даражаси ўртасидаги боғлиқлик қушимча текширулар олиб бориш ва ҳолатни тугри баҳолашни талаб қилади.

Ўзбекистон Республикасида фертил ёшдаги аёлларда гиперпролактинемия муаммоси мавзуи катор олимлар томонидан урганган, хусусан проф. Халимова З. Ю., т.ф.д Носирова Х. К., т.ф.д. Холиқова А.О., ф.ф.н. Сафарова М. S. ва бошқалар томонидан академик Ё. Х. Тўрақулов номидаги Республика Ихтисослаштирилган илмий Амалий Эндокринология Тиббиёт Марказида «Турли генездаги гипофиз аденомаларида ГПРЛ нинг оқибатлари» мавзусида кенг ёритилиб борилган. Бундан ташқари, Гозиева С., тадқиқотида – "Менопаузали аёлларда гиперпролактинемия", проф. Д.К.Нажмутдинова раҳбарлигида Н.Р.Адҳамова нинг "Фертил ёшдаги аёлларда гиперпролактинемиянинг клиник ва генетик параллеликлари" иши, шунингдек Д.Т. Янгибаеванинг "Репродуктив ёшдаги аёлларда гиперпролактинемия ҳақида замонавий ғоялар" 2016 й. каби илмий ишлар Тошкент Тиббиёт Академияси хузурида урганган. Бироқ, гиперпролактинемиянинг аёлларда метаболик ва нейрокогнитив функцияларга таъсири ҳали ўрганганмаган.

Юкорида келтирилган мулохазалар ва адабиётлардан олиб борган изланишларимиз мазкур тадқиқотимизни утказишга такозо этади.

Диссертация тадқиқотининг диссертация бажарилган илмий ташкилотнинг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни Сақлаш Вазирлиги академик Ё. Х. Тўрақулов номидаги Республика ихтисослаштирилган Эндокринология илмий-амалий тиббиёт марказининг илмий тадқиқот режасига мувофиқ бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади гиперпролактинемиянинг ўсимтасиз шакллари бўлган аёлларда метаболик гомеостаз ва нейрокогнитив функциялар ҳолатини баҳолаш, уларни даволаш усулларини оптималлаштиришдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

ГПРЛ билан оғриган беморларда ўсимта бўлмаган ГПРЛ шакллари ва унинг метаболик таъсирини (антропометрия, глюкоза, гликирланган гемоглобин, инсулин НОМА индекси, липид спектори) ПРЛ нинг кондаги даражаси ва давомийлигини ҳисобга олган ҳолда баҳолаш;

Метаболик ўзгаришларнинг ривожланиши ва ГПРЛ баландлиги даражаси ўртасидаги узаро боғлиқликни аниқлаш;

Гиперпролактинемия билан оғриган беморларда нейрокогнитив функциялар ҳолатини (MMSE тестлари ва Монреал нейрокогнитив функцияларни баҳолаш шкаласи ёрдамида-МоСА) унинг даражаси ва давомийлигига қараб баҳолаш;

фГПРЛ билан касалланган аёлларда Каберголин ва «Прутняк» мевасининг экстракти асосида тайёрланган Цефанорм фитопрепаратнинг фГПРЛдаги метаболик узгаришлар ва нейрокогнитив функцияларга қийсий ва комплекс таъсирини таҳлил қилиш;

фГПРЛ билан оғриган беморларни ташхислаш ва даволаш алгоритминини ишлаб чиқиш;

Тадқиқотнинг объекти сифатида гиперпролактинемия билан касалланган 850 нафар 18 ёшдан 48 ёшгача бўлган фертил ёшдаги, бизнинг ишимиз учун

киритиш меъзонларимизга асосланган холда функционал ГПРЛли 200нафар бемор аёллар танлаб олинди.

Тадқиқотнинг предмети сифатида беморлар анамнези, объектив текшириш, антропометрик маълумотлар, бўй, вазн, ОТ, ҳажм, ТВИ (ИМТ), лаборатория диагностикаси учун: қон зардоби, гормонал тадқиқотлар: ПРЛ, тестостерон, 17-ОП, ТТГ, эркин-Т4, Анти-ТПО; қоннинг тўлиқ углевод ва липид спектри, гормонал параметрларни аниқлаш учун иммун хемилуминесанс таҳлили (ИХЛА), инструментал диагностика усуллари: сут/безининг, қалқонсимон без, ут-коп жигар, тухумдон / бачадон, ултратовуш текшируви, пулсни ўлчаш, қон босими, ЭКГ натижалари олинган.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқотда сўровнома, клиник, биокимёвий, гормонал тадқиқотлар (қон зардоби, сийдик), функционал тестлар, инструментал ва статистик усуллари, турли халқаро сўровномалар ёрдамида беморларнинг когнитив ҳолатини баҳолашда фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги куйидагилардан иборат:

Илк мартаба пролактиннинг метаболик жараёнларга ва когнитив фаолиятга таъсири механизмларини баҳолаш асосида функционал гиперпролактинемия билан оғриган беморларда гиперпролактинемия давомийлиги, унинг оғирлиги даражасига қараб ва метаболик касалликларнинг ривожланиши ўртасидаги боғлиқлик аниқланган;

функционал гиперпролактинемия билан оғриган беморларда когнитив бузилишлар механизмларини тузатиш йўллари асослайдиган нейрокогнитив касалликлар ва гиперпролактинемия давомийлиги ўртасидаги боғлиқлик аниқланган;

функционал гиперпролактинемия билан касалланган аёлларда метаболик ва нейрокогнитив функциялар бўйича Каберголин дори воситаси ва прутняк меваси экстрактига асосланган фитопрепарат "Цефанорм®" нинг самарадорлиги исботланган;

функционал гиперпролактинемия билан касалланган аёлларда халқаро MMSE сўровномалари ва Монреал шкаласи ёрдамида нейрокогнитив бузилиш даражасини баҳолаш асосида касалликни ташхислаш ва даволаш алгоритми ишлаб чиқилган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари куйидагилардан иборат:

- фГПРЛдаги гормонал параметрлар ўрганилди
- фГПРЛда ГПРЛ касалликларининг структура тузилиши аниқланди
- фГПРЛ билан оғриган беморларда касалликнинг оғирлиги ва давомийлигига қараб углевод ва метаболик касалликларни, шунингдек когнитив касалликларни эрта ташхислаш усули тавсия этилди
- фГПРЛда МС ва когнитив бузилишларнинг ривожланишининг прогностик параметрлари ишлаб чиқилган
- фГПРЛ билан касалланган аёлларда халқаро MMSE сўровномалари ва Монреал шкаласи(MoCA) ёрдамида нейрокогнитив бузилишлар даражасини баҳолаш учун қулай варианты таклиф этилди
- фГПРЛнинг диагностикаси ва даволаш алгоритми ишлаб чиқилган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги ишда қўлланилган назарий ёндашув ва усуллар, олиб борилган тадқиқотларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, етарли даражада клиник материал танланганлиги, қўлланилган усулларнинг замонавийлиги, уларнинг бири иккинчисини тўлдирадиган сўровнома, клиник, биокимёвий, гормонал тадқиқотлар, функционал тестлар, инструментал ва статистик тадқиқот усуллар қўлланилганлиги, натижаларнинг халқаро ва маҳаллий тажрибалар билан таққослангани, олинган натижаларнинг хулосаси ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқланганлиги билан асосланади.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Илмий аҳамияти шундан иборатки, биринчи марта пролактиннинг метаболик жараёнларга ва когнитив функцияга таъсири механизмлари ҳар томонлама кўриб чиқилган, гиперпролактинемия давомийлиги, унинг оғирлиги ва функционал гиперпролактинемия билан оғриган беморларда метаболик касалликларнинг ривожланиши ўртасидаги боғлиқлик аниқланганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти шундан иборатки, Каберголин дори воситаси ва прутняк усимлиги меваси экстракти асосидаги «Цефанорм®» фитопрепаратдан фойдаланиш схемаси ишлаб чиқилган ва ГПРЛнинг ўсимтасиз шакллари ташхислаш ва даволаш алгоритми яратилган бўлиб, метаболик ва когнитив касалликларнинг ривожланиши бу ҳолатни ўз вақтида аниқлаш ва тузатишга имкон беради. Олинган натижалар пролактиннинг юқори даражаси билан боғлиқ метаболик синдромларни даволаш стратегиясини такомиллаштириш учун ишлатилиши мумкин. Гиперпролактинемия билан оғриган беморларда когнитив касалликларни даволаш ва олдини олиш бўйича тавсиялар клиник амалиётда қўлланилиши мумкин, бу эса беморларнинг ҳаёт сифатини яхшилайдди. Тадқиқот тиббиёт мутахассислари ўртасида метаболик жараёнлар ва когнитив функцияларни тартибга солишда пролактиннинг роли тўғрисида хабар берувчи омил сифатида карашга ёрдам беради, бу эса беморни даволашга янада кенгрок ёндашишга олиб келиши мумкинлиги билан изоҳланади.

Тадқиқотнинг назарий аҳамияти шундан иборатки, биринчи марта пролактин даражаси, гиперпролактинемия давомийлиги ва дислипидемия ривожланиши, семизлик шунингдек, ф ГПРЛ билан оғриган беморларда нейрокогнитив фаолиятларнинг(хотира, йўналтириш, ўқиш, ёзиш, фикрлаш) бузилиш даражаси ўртасида корелляция боғлиқлик борлиги кўрсатилди.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Гиперпролактинемиянинг ўсимтасиз шакллари бўлган аёлларда метаболик гомеостаз ва нейрокогнитив функциялар ҳолатини баҳолаш, уларни даволаш усулларини оптималлаштириш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

биринчи илмий янгилик: биринчи марта пролактиннинг метаболик жараёнларга ва когнитив фаолиятга таъсири механизмларини баҳолаш асосида функционал гиперпролактинемия билан оғриган беморларда гиперпролактинемия давомийлиги, унинг оғирлиги даражасига караб ва метаболик касалликларнинг ривожланиши ўртасидаги боғлиқлик аниқланганлиги бўйича таклифлар Соғлиқни сақлаш вазирлиги томонидан

2023 йил 25 декабр 45-сон билан тасдиқланган «MMSE шкаласи ва Монреал когнитив шкаласи МоСА ёрдамида функционал гиперпролактинемия билан оғриган аёлларда нейро-когнитив касалликларни баҳолашнинг аҳамияти» номли услубий тавсиянома мазмунига сингдирилган. Мазкур таклиф Академик Ё.Х.Туракулов номидаги РИИАЭТМнинг Самарқанд филиали бўйича 20.04.2024 йилдаги 22-и-сон ҳамда Қашқадарё филиали бўйича 20.04.2024 йилдаги 85-Т-сон буйруқлари билан амалиётига жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги Илмий техник кенгашининг 2024 йил 25 сентябрдаги 6-сон хулосаси). Ижтимоий самарадорлиги: пролактиннинг метаболик ва нейрокогнитив жараёнларга таъсирини ҳар томонлама ўрганиш ГПРЛдаги асоратлар патогенезини янада самарали баҳолашга ёрдам берганлиги билан изоҳланади. Иқтисодий самарадорлиги: мазкур касалликни стационар шароитида даволаш учун сарфланадиган 5,5-6,5 миллион сўм бюджет ГПРЛ билан оғриган беморларда углеводлар, липидлар алмашинуви ва нейро-когнитив функцияларни ўз вақтида баҳолаш билан марказий асаб тизимининг функционал асоратларини эрта босқичда аниқлаш орқали нейро-когнитив асоратларни ривожланишининг олдини олиш натижасида иқтисод қилинади;

иккинчи илмий янгилик: функционал гиперпролактинемия билан оғриган беморларда когнитив бузилишлар механизмларини тузатиш йўллари асослайдиган нейрокогнитив касалликлар ва гиперпролактинемия давомийлиги ўртасидаги боғлиқлик аниқланганлиги бўйича таклифлар Соғлиқни сақлаш вазирлиги томонидан 2023 йил 25 декабр 45-сон билан тасдиқланган «MMSE шкаласи ва Монреал когнитив шкаласи МоСА ёрдамида функционал гиперпролактинемия билан оғриган аёлларда нейро-когнитив касалликларни баҳолашнинг аҳамияти» номли услубий тавсиянома мазмунига сингдирилган. Мазкур таклиф Академик Ё.Х.Туракулов номидаги РИИАЭТМнинг Самарқанд филиали бўйича 20.04.2024 йилдаги 22-и-сон ҳамда Қашқадарё филиали бўйича 20.04.2024 йилдаги 85-Т-сон буйруқлари билан амалиётига жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги Илмий техник кенгашининг 2024 йил 25 сентябрдаги 6-сон хулосаси). Ижтимоий самарадорлиги: пролактиннинг метаболик ва нейрокогнитив жараёнларга таъсирини ҳар томонлама ўрганиш ГПРЛдаги асоратлар патогенезини янада самарали баҳолашга ёрдам берганлиги билан изоҳланади. Иқтисодий самарадорлиги: мазкур касалликни стационар шароитида даволаш учун сарфланадиган 5,5-6,5 миллион сўм бюджет ГПРЛ билан оғриган беморларда углеводлар, липидлар алмашинуви ва нейро-когнитив функцияларни ўз вақтида баҳолаш билан марказий асаб тизимининг функционал асоратларини эрта босқичда аниқлаш орқали нейро-когнитив асоратларни ривожланишининг олдини олиш натижасида иқтисод қилинади;

учинчи илмий янгилик: функционал гиперпролактинемия билан касалланган аёлларда метаболик ва нейрокогнитив функциялар бўйича Каберголин дори воситаси ва прутняк меваси экстрактига асосланган фитопрепарат "Цефанорм®" нинг самарадорлиги исботланганлиги бўйича таклифлар Соғлиқни сақлаш вазирлиги томонидан 2023 йил 25 декабр 45-сон билан

тасдиқланган «MMSE шкаласи ва Монреал когнитив шкаласи MoCA ёрдамида функционал гиперпролактинемия билан оғриган аёлларда нейро-когнитив касалликларни баҳолашнинг аҳамияти» номли услубий тавсиянома мазмунига сингдирилган. Мазкур таклиф Академик Ё.Х.Туракулов номидаги РИИАЭТМнинг Самарқанд филиали бўйича 20.04.2024 йилдаги 22-и-сон ҳамда Қашқадарё филиали бўйича 20.04.2024 йилдаги 85-Т-сон буйруқлари билан амалиётига жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги хузуридаги Илмий техник кенгашининг 2024 йил 25 сентябрдаги 6-сон хулосаси). Ижтимоий самарадорлиги: пролактиннинг метаболик ва нейрокогнитив жараёнларга таъсирини ҳар томонлама ўрганиш ГПРЛдаги асоратлар патогенезини янада самарали баҳолашга ёрдам берганлиги билан изоҳланади. Иқтисодий самарадорлиги: мазкур касалликни стационар шароитида даволаш учун сарфланадиган 5,5-6,5 миллион сўм бюджет ГПРЛ билан оғриган беморларда углеводлар, липидлар алмашинуви ва нейро-когнитив функцияларни ўз вақтида баҳолаш билан марказий асаб тизимининг функционал асоратларини эрта босқичда аниқлаш орқали нейро-когнитив асоратларни ривожланишининг олдини олиш натижасида иқтисод қилинади;

тўртинчи илмий янгилик: функционал гиперпролактинемия билан касалланган аёлларда халқаро MMSE сўровномалари ва Монреал шкаласи ёрдамида нейрокогнитив бузилиш даражасини баҳолаш асосида касалликни ташхислаш ва даволаш алгоритми ишлаб чиқилганлиги бўйича таклифлар Соғлиқни сақлаш вазирлиги томонидан 2023 йил 25 декабр 45-сон билан тасдиқланган «MMSE шкаласи ва Монреал когнитив шкаласи MoCA ёрдамида функционал гиперпролактинемия билан оғриган аёлларда нейро-когнитив касалликларни баҳолашнинг аҳамияти» номли услубий тавсиянома мазмунига сингдирилган. Мазкур таклиф Академик Ё.Х.Туракулов номидаги РИИАЭТМнинг Самарқанд филиали бўйича 20.04.2024 йилдаги 22-и-сон ҳамда Қашқадарё филиали бўйича 20.04.2024 йилдаги 85-Т-сон буйруқлари билан амалиётига жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги хузуридаги Илмий техник кенгашининг 2024 йил 25 сентябрдаги 6-сон хулосаси). Ижтимоий самарадорлиги: пролактиннинг метаболик ва нейрокогнитив жараёнларга таъсирини ҳар томонлама ўрганиш ГПРЛдаги асоратлар патогенезини янада самарали баҳолашга ёрдам берганлиги билан изоҳланади. Иқтисодий самарадорлиги: мазкур касалликни стационар шароитида даволаш учун сарфланадиган 5,5-6,5 миллион сўм бюджет ГПРЛ билан оғриган беморларда углеводлар, липидлар алмашинуви ва нейро-когнитив функцияларни ўз вақтида баҳолаш билан марказий асаб тизимининг функционал асоратларини эрта босқичда аниқлаш орқали нейро-когнитив асоратларни ривожланишининг олдини олиш натижасида иқтисод қилинади.

Тадқиқот натижаларига кўра ГПРЛ билан оғриган аёлларни даволаш самарадорлигини ошириш мақсадида “MMSE тести ва Монреал когнитив бузилишлар шкаласи MoCA ёрдамида фГПРЛ бўлган аёлларда нейрокогнитив бузилишларни баҳолашнинг аҳамияти” кўлланмаси тасдиқланди. (Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни Сақлаш вазирлигининг 2024 йил 09 сентябрьдаги 6-сонли хулосаси).

Илмий тадқиқот ишларидан олинган натижалар жорий этилган ва соғлиқни сақлаш соҳасида Акад. Ё.Х.Тўрақулов номидаги Республика Иختисослаштирилган Илмий-Амалий Эндокринология Тиббиёт Марказида жорий қилинган ва қўлланилмоқда, шу жумладан марказнинг Самарқанд ва Қашқадарё шаҳарларидаги филиалларида 10.05.2024 йилдаги протоколлар, хужжатлар, амалга ошириш ҳисоботлари билан тасдиқланган. Самарқандда (20 нафар бемор) бош врач, диспансер бошлиғи назорат этувчи шифокор томонидан имзоланган ва тасдиқланган ҳолда; 01.05.2024 йил Қарши (20 нафар бемор) бўлим мудирини, бошлиғини, назорат этувчи шифокори томонидан имзоланган ва тасдиқланган.

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

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 15 та илмий иш чоп этилган бўлиб, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 5 та мақола, жумладан, 3 таси республика ва 2 таси хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби бешта боб, хулоса, амалий тавсиялар, ҳаволалар рўйхати, 2 та илова ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 110 бетни ташкил этган.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Диссертациянинг кириш қисмида тадқиқот мавзусининг актуаллиги ва долзарблигини асослайди, тадқиқотнинг мақсад ва вазифалари, объекти ва мавзуларини тавсифлайди, тадқиқотларнинг Ўзбекистон Республикаси фан ва технологияларни ривожлантиришнинг устувор йўналишларига мувофиқлигини кўрсатади, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижаларини баён қилади, олинган натижаларнинг ишончилигини асослайди, уларнинг илмий ва амалий аҳамиятини очиб беради, тадқиқот натижаларининг амалиётга татбиқ этилиши, ишнинг апробацияси, натижалари, нашр этилган ишлар ва диссертациянинг тузилиши тўғрисида маълумот беради. Адабиётлар шарҳи асосан сўнгги 10 йил ичида нашр этилган адабий манбалар, монографиялар ва илмий мақолаларга асосланган. Манбаларнинг аксарияти узоқ хориждан 156, яқин хориждан эса 25 ҳажмдаги нашрлардир.

"Аёлларда гиперпролактинемия тушунчаси ва аёлларда пролактиннинг физиологик ролини замонавий ўрганиш" диссертациясининг биринчи боби булиб, гиперпролактинемия бўйича замонавий адабиётларни ўрганишга бағишланган, унда биз ГПРЛ структурасини, фГПРЛ ривожланиш механизмларини, углевод алмашинуви ва метаболик касалликлар билан боғлиқлигини батафсил кўриб чиқдик. Шунингдек, гиперпролактинемиянинг когнитив функцияларга таъсири, эпидемиологик жиҳатлари, ушбу касалликни даволашдаги мавжуд

қийинчиликлар, фГПРЛнинг оғирлиги ва давомийлигига асосланган гомеостаздаги ўзгаришлар, шунингдек метаболик бузилишлар ва когнитив бузилишларнинг ривожланиши ўртасидаги боғлиқлик тўғрисидаги мавжуд маълумотларни амалда кузатдик.

Диссертациянинг иккинчи бобида **клиник материаллар ва тадқиқот усулларининг хусусиятлари**, ўрганилаётган гуруҳларнинг асосий клиник ва анамнестик хусусиятлари, тадқиқотни лойиҳалаш ва ташкил этиш, клиник материалнинг хусусиятлари ва асосий клиник, инструментал, лаборатория ва статистик тадқиқот усулларининг тавсифи, шунингдек MMSE когнитив бузилиш шкаласи ва Монреал когнитив шкаласи (MoCA) бўйича халқаро сўровнома ўтказиш Тадқиқотнинг 1-босқичида клиник ва гормонал тадқиқотлар асосида ГПРЛ ташкил этилган 850 аёл текширилди. Аёлларнинг ёши 18 ёшдан 48 ёшгача, ўртача ёш $33,5 \pm 13,6$ ёш. 850 аёлдан 561 нафари функционал ГПРЛга эга эди. Бундан ташқари, бизнинг тадқиқотимизга киритиш мезонларига жавоб берадиган 561 нафар бемордан 200 таси танлаб олинди. Беморлар гуруҳида 92% ортиқча вазн ёки семириб кетган, 40% эса углевод алмашинувининг бузилиши ва асаб тизимининг бузилиши аниқланган. Белгиланган вазифаларга кўра, биз тадқиқотга ГПРЛнинг ўсимта бўлмаган шакллари булган беморларни киритдик. Шу билан бирга, киритиш мезонлари куйидагилар эди: функционал ГПРЛ бўлган аёллар; куриш кенглиги нуқсони булмаган ёки тўғри кўриш кескинлиги билан: 18 ёшдан 48 ёшгача булган фертил ёшдаги беморлар. Истисно мезонлари гормонал актив ва ноактив гипофиз усмалари (тиреотропиномалар, соматотропиномалар пролактиномалар), краниотомиядан кейинги ҳолатлар, нур терапиясида бўлган беморлар, дори восита қабул қилувчи ва дори воситаси тухтатилиши мумкин булмаган беморлар эди; неврологик ёки руҳий касалликларга эга беморлар; анамнезда: дори-дармонларни қабул қилиш: охириги 3 ой давомида седативлар, контрацептивлар, ёки спиртли ичимликларни суиистеъмол қилиш; гипотиреоз ва бошқа қалқонсимон без касалликлари булган беморлар, сур.буйрак усти бези етишмовчилиги, АКТГга боғлиқ Кушинг синдроми ва бошқа касалликлар; когнитив функцияга таъсир қилиши мумкин бўлган касалликлар ёки асоратлар.

Назорат гуруҳи 20 нафар амалий соғлом аёллардан иборат бўлиб, ўртача ёши $31,8 \pm 13,7$ ёшни ташкил этди. Ушбу гуруҳга шикоятлари, эндокрин тизим касалликлари ва соматик патологияси бўлмаган шунга ўхшаш ёшдаги аёллар киритилган.

Биз беморларни шартли равишда ПРЛ қондаги миқдорига кўра 3 гуруҳга, ёш га нисбатдан 3 гуруҳга (БЖССЖ буйича 2016й), фГПРЛ давомийлигига кура 3 гуруҳга, ва вазн индексига кура 4 гуруҳга ажратдик

1-жадвал. Ёшга қараб (БЖССЖ буйича 2016й) ва ва ПРЛ миқдорига қараб гуруҳларга булинди.

Ёши, йилларда	1 гуруҳ n=61 ПРЛ=27-	2 гуруҳ n=86 ПРЛ=35-	3 гуруҳ n=53 ПРЛ≥45	Умумий сони	Такқослаш гуруҳи n=20
---------------	----------------------------	----------------------------	---------------------------	-------------	--------------------------

	34,9нг/мл	44, 9 нг/мл	нг / мл		
18 – 29	30 (49,2%)	28 (32,6%)	13 (24,5%)	71 (35,5%)	6 (30%)
30-44	13 (21,3%)	31 (36%)	22 (41,6%)	66 (33%)	7 (35%)
45-59	18 (29,5%)	27 (33,4%)	18 (33,9%)	63 (31,5%)	7 (35%)
60-74	-	-	-	-	-
жами 200 нафар	61 (30.5%)	86 (43.5%)	53 (26.0%)	200 (100%)	20

Биз фГПРЛ билан беморларда аксарияти ёш ва ўрта ёшда учрашини аниқладик ва улар 68% (137 бемор) ташкил этди, деб топилди.

Ўрганилган 200 нафар аёлларда ПРЛ даражаси 27 дан 50 нг / мл гача эканлиги аниқланди ва ўртача $31,4 \pm 1,8$ нг/мл ни ташкил қилди. Белгиланган вазифаларга кўра, ушбу ўзгаришни ҳисобга олган ҳолда биз беморларни шартли равишда қуйидаги гуруҳларга ажратдик: 1-гуруҳ-27-34, 9 нг/мл дан (61 бемор); 2-гуруҳ – 35-44, 9 нг/мл (86 бемор); 3 – гуруҳ-45 нг / мл ёки ундан кўп (53 бемор). Таққослаш гуруҳи тегишли ёшдаги 20 соғлом аёлдан иборат эди.

ГПРЛ давомийлигига қараб, беморлар шартли равишда қуйидаги гуруҳларга бўлинган:

- 1 гуруҳ - 0 -2 йил-39,5% (79 бемор);
- 2 гуруҳ-2-4 йил-36% (72 бемор);
- 3 гуруҳ - 4 йил ёки ундан ортик давом этган ҳолат-24,5% (49 бемор)

Вазн индекси даражасига кўра, беморлар 4 кичик гуруҳга бўлинган:

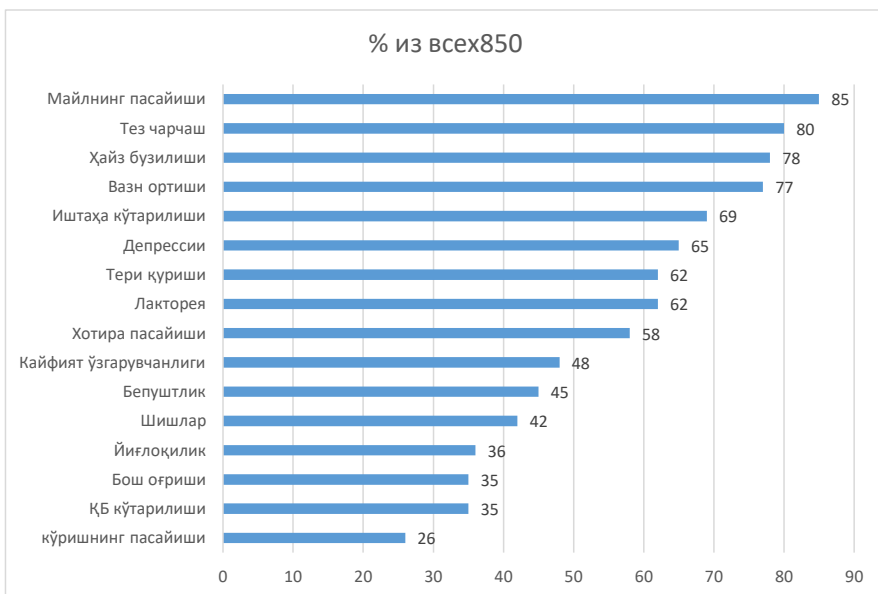
- нормал тана вазни-8% (16 бемор)
- ортикча вазнлилар -17% (34 бемор)
- 1-даражали семириш-60% (120 бемор)
- 2-даражали семириш-15% (30 бемор)

Барча субъектлар умумий клиник, антропометрик, биокимёвий, гормонал ва инструментал тадқиқот усулларидан ўтдилар. Бундан ташқари, когнитив функция маҳсус халқаро анкеталар ёрдамида баҳоланди.

"ГПРЛнинг организмдаги метаболик жараёнларга таъсирини ўрганиш" деб номланган диссертациясининг учинчи бобида биз популяцияни ретроспектив ўрганиш натижаларини, шунингдек, истиқболли тадқиқот гуруҳида гиперпролактинемиянинг клиник, лаборатор ва инструментал текширувларимизни ўрганишни тақдим этамиз.

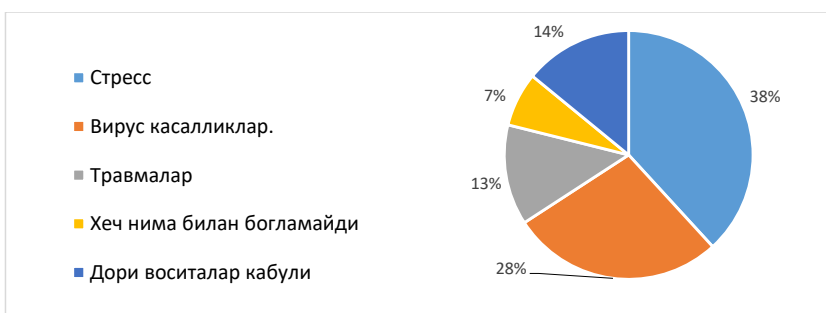
Ушбу бобда симптомлар ва хавф омилларини ўрганиш натижалари келтирилган. Энг кўп учрайдиган шикоятлар либидонинг пасайиши (85%), чарчок (80%), ҳайз даврининг бузилиши (78%) ва семириш (77%).

2-расмда 200 нафар беморларнинг асосий шикоятлари % кўрсатилган



2- расмдан кўриниб турибдики, ГПРЛ билан оғриган беморларнинг шикоятлари спектри жуда кенг, бу ерда либидонинг пасайиши, чарчок, хайз бузилиши ва ортиқча вазн биринчи ўринга чиқади. Бироқ, уларнинг ярмидан кўпи иштаҳанинг ошиши, депрессия, лакторея, қуруқ тери ва хотиранинг пасайишидан шикоят қилган.

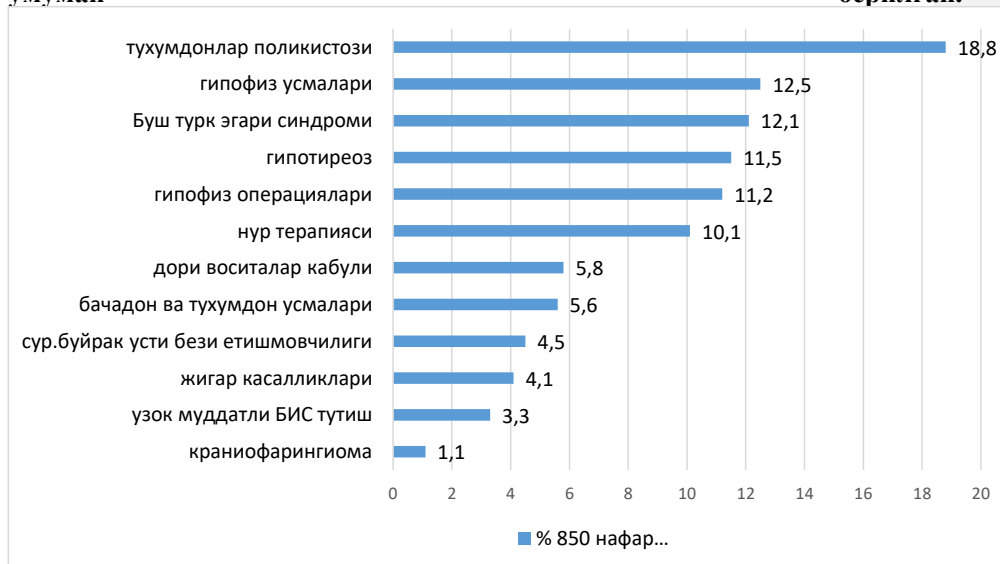
Анамнезни йиғишда ушбу шикоятлар пайдо бўлишидан олдинги энг кенг тарқалган омиллар аниқланди, улар -3-расмда келтирилган.



3-расмдан Кўриниб турибдики, ГПРЛ ривожланишининг энг кенг тарқалган хавф омиллари стресс ҳолатлари булиб – 38% ва вирусли инфекциялар – 28% ни ташкил этади.

Барча 850 нафар аёлда бир қатор клиник, лаборатория ва инструментал тадқиқотлар ўтказилди, шундан сўнг ташхис қўйилди ва шунга мос равишда ГПРЛ сабаблари аниқланди.

4-расм. Текширилган беморларда ГПРЛ сабабларининг тузилиши умуман берилган.



Биз ГПРЛ таркибида, энг катта қисми тухумдонлар поликистоз билан оғриган беморлар ташкил қилиши (18,8%), бўш турк эгари синдроми (12,1%) ва гипофиз ўсмалари (12,5%) билан беморлар ташкил қилишини аниқладик. Гипофиз аденомаси бўлган беморларда ГПРЛ сабабларини ўсимтанинг ўзи ва жарроҳлик амали, нур терапияси билан боғлиқ шароитлар ташкил қилди. Шу билан бирга, шунини таъкидлаш керакки, текширилган 850(100% деб олганда) нафар аёлнинг аксарияти 66% (561 бемор) функционал ГПРЛ билан оғриган беморлар бўлиб, уларнинг структураси алоҳида келтирилган.

5- расм. фГПРЛ структураси(561бемор ҳисобидан)



5-расмдан кўриниб турибдики, фГПРЛ сабаблари орасида тухумдонлар поликистоз(28,3%), буш турк эгари синдроми (18,3%), гипотиреоз(17,4%) тез-тез кузатилади.

Ўсмаасиз формадаги ГПРЛ билан касалланган 200 аёллар 2-бобда тасвирланган мезонларга мувофиқ кейинги тадқиқотлар учун танланди.

Тадқиқотнинг биринчи вазифасига кўра, биз гиперпролактинемия билан оғриган беморларда метаболит параметрларни (антропометрия, глюкоза, гликирланган гемоглобин, ИРИ, НОМА индекси, липид спектри) унинг даражаси ва давомийлигини ҳисобга олган ҳолда ўргандик.

Тадқиқот бошида биз фГПРЛ билан оғриган беморларнинг шикоятларини таҳлил қилдик,ва

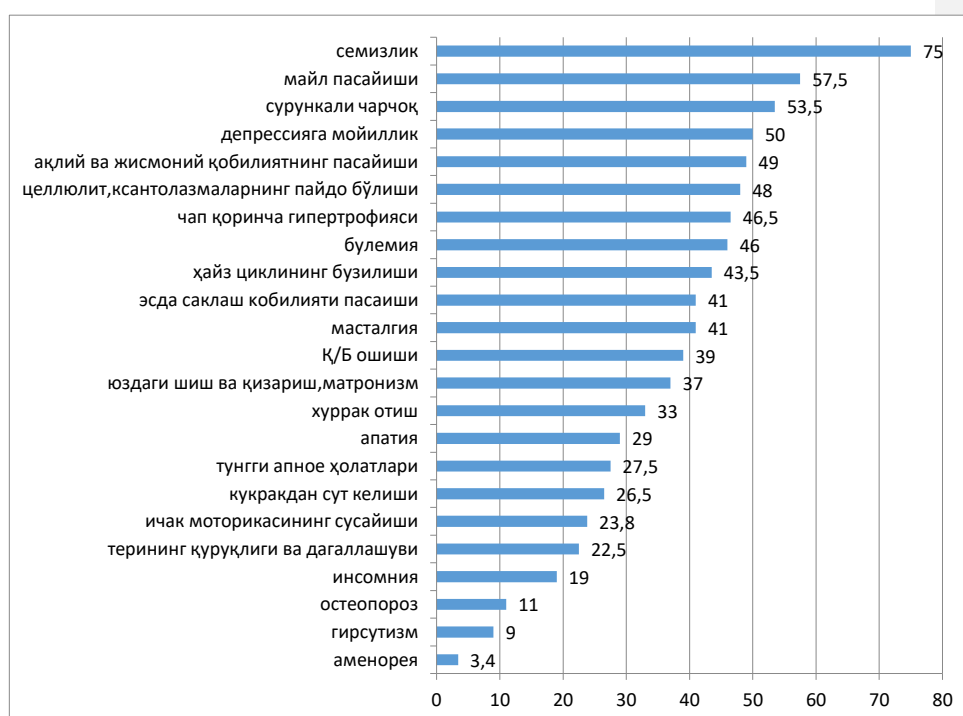
фГПРЛли аёлларнинг умумий шикоятлари(n=200)ни 6-жадвалда кўрсатдик

	Шикоятлар	миқдори	
		сони	%
1	Йиғлоқилик	120	60,1
2	Чарчоқ	107	53,4
3	Депрессияга мойиллик	100	50
4	Иштаҳанинг кўтарилиши	92	46,7
5	Тез вазн ортиши	90	45,5
6	Уйқучанлик	88	44,3
7	Меҳнат қобилиятининг пасайиши	88	44,3
8	Хайз бузилиши	87	43,7
9	Тез-тез бош оғриб туриши	86	43,1
10	Жинсий хоҳишнинг пасайиши	85	42,6
11	Хотира пасайиши	82	41
12	Сут безларида оғрик	82	41
13	Қон босимининг ошиши (ҚБ)	78	39,1
14	Шишлар	74	37,8
15	Лакторея	53	26,5
16	Чанқаш	42	21,9
17	Жисмоний зуриқганда ҳансираш	35	17,5
18	Қонда қанд миқдорининг ошиши	30	15,5
19	Суяк ва бўғимлардаги оғриқлар	35	17,6
20	Ҳаво етишмовчилиги	15	17,5
21	Хомиладор булолмаслик	12	6,4

Бу шуни англатадики, ГПРЛ беморлари турли хил шикоятлар билан мурожаат этишади, улар орасида ноананавий, яъни метаболит ва когнитив бузилишлар устунлигини курсатувчи ва сурункали чарчоқ синдромининг ,иштаҳанинг доимий очлиги, ортикча вазн, тез чарчаш, уйқучанлик, йиғлоқилик ва депрессияга мойиллик ҳоллари, диккат ва хотиранинг пасайиши билан намоён бўлиши устунлик қилади. Чунки энг кўп учрайдиган шикоятлар чарчоқ (66,4%), йиғлаш (60%), депрессияга мойиллик (50%), ортикча вазн (45,5%),

иштаҳанинг ошиши (46,7%), уйқучанлик (44%), иш қобилиятининг пасайиши (44%). Шу билан бирга, бепуштлик (6%), лакторея (26,5%), либидонинг пасайиши (42,6%) ва хайз бузилиши (43,7%) каби ГПРЛ учун характерли ва жуда муҳим классик белгили омиллари шикоятларда биринчи ўринни эгалламайди ва касалликнинг ўрганишда яққол намоён бўлмади. Шунинг учун янглиш шикоятлар билан улар одатда терапевтлар, диетологлар, невропатологлар, кардиологлар ва оторингологлар назоратларида юришади.

Шунга кўра, биз ўрганган 561 нафар беморларда фГПРЛнинг клиник хусусиятларини ўргандик (расм.7.)



Характерли масталгия (41%), лакторея (26,5%), ХСБ (43,5%) дан, майлнинг пасайиши(57,5%) биз кузатилган беморларда фГПРЛ клиник белгилари жуда хилма-хил, деб топилди семизлик 150 нафар(75%), чап қоринча гипертрофияси -93 (46,5%), қон босими 78 (39%), тунгги апное ҳоллари 55нафар (27,5%), хуррак отиш 66 (33%), уйқусизлик (19%), депрессия (50%) ва бепуштлик апатия ҳоллари (29%) беморларда кузатилди. Клиник симптомларнинг хилма-хиллиги гипертония, семириш, турли сабаблардан келиб чиқадиган бепуштлик, депрессия каби касалликлар никоби остида кечиб, ГПРЛ яширин ривожланишига ёрдам берди. Буларнинг барчаси ташхисни кечиктиришга ва даволанишни кечиктиришга олиб келди.

ГПРЛ билан оғриган беморларнинг антропометрик тадқиқотлари шуни кўрсатдики, 8,0% (16 бемор) нормал тана вазнга эга (8-жадвал.)

8-Жадвал.

ГПРЛ билан оғриган беморларда BMI кўрсаткичлари (n=200)

кг/м ²	BMI 18-24,9 Оддий BMI	BMI 25-29,9 Ортиқча тана вазни	BMI 30-34,9 семизлик 1- даража	BMI 35-39,9 семизлик 2- даражал
Беморлар сони	16 (8,0%)	34 (17,0%)	120 (60%)	30 (15%)

8-жадвалдан кўриниб турибдики. 92,0% (n=184) аёллар 25 кг/м² юқорида бир BMI, 17% (n=34) ортиқча вазли, 60% (n=120) 1- даражали семизликда, ва 15% (n=30) 2- даражали даражали семизлик кузатилди. Шу билан бир вақтда, 16 (8%) беморлар нормал BMI оралиғида эга эди.

Дастлаб гиперинсулинемия билан оғриган беморлар, шунингдек гиперинсулинемия ва гипергликемия билан оғриган беморлар қоннинг атероген потенциалнинг ошиши билан ажралиб турди, бу паст зичликдаги липопротеидлар (ЗПЛП) ва жуда паст зичликдаги липопротеидлар (ЗЖПЛП) концентрациясининг ошиши билан намоён бўлади, шунингдек, юқори зичликдаги липопротеидларнинг (ЗЮЛП) қонда псайиши кузатилди. Қон липид спектрида ўзгаришлар репродуктив ёшда ГПРЛ билан оғриган беморларнинг 62%да ва перименопаузага аёлларнинг 76% кузатилди. Гиперлипидемия турлари Ia, Ib ва IV- типлари учун ГПРЛ билан оғриган беморларга энг хосдир. Шуни таъкидлаш керакки, агар репродуктив ёшда ГПРЛ билан оғриган беморларда Ia ва Ib типидagi дислипидемия устунлик қилган бўлса, перименопаузал ёшда бу нисбат IV турдаги дислипидемияга ўтади

9-жадвал.

ГПРЛли аёлларда липид ва углевод алмашинувининг ҳолати (n = 200)

Кўрсаткичлар	Кийматлар курсаткичи	Миқдор	
		сони	%
BMI ортиши	≥27	184	92
ЗЮЛПкутарилиши	≥1,3-1,6	148	74
Бел айланаси(БА) ошиши	≥80	146	73
Сон айланаси(СА)ошиши	≥90	138	69
Юқори ПРЛ	≥35	129	64,5
Триглицеридлар(ТГ)кутарилиши	≥1,7	128	64
БА/СА ошоши	≥0,88	127	63,5
ЗЖПЛПкутарилиши	5,6-6,8	117	58,5
Гиперинсулинемия	≥26≤36	111	55,5
Умумий холестерин (УХ)баландлашуви	5.3-6.1	110	55
ЗПЛПкутарилиши	5,5-6,0	92	46

Углевод алмашинувининг бузилиши	≥6,1	81	40,5
Ўртача кўтарилган ПРЛ	≥24,9 - 35 61	61	30,5
ВМИ меъёридан ошиши	≤25	16	8
Hb Aс1 кутарилиши	≥6,5	12	6

Биз фГПРЛ билан касалланган 200 аёлдан олинган маълумотларга кўра, триглицеридлар (64%), жуда паст зичликдаги липопротеинлар (ЗЖПЛ) (58,5%) ва паст зичликдаги липопротеинлар (ЗПЛП) (46%), холестерин (ХС) (55,5%) кўпайиши билан тавсифланган дислипидемия (91,6%). Шу билан бирга, 40,5% (81 бемор) углевод алмашинувининг бузилишини аниқладик, уларнинг 24%(48 бемор)да очликдаги гликемияни бузилиши, 11% (22 бемор) глюкозага толерантликнинг бузилиши ва кандли диабетнинг янги аниқланиш холатлари 5,5% (11 бемор) ни ташкил этди.

Кейинчалик, биз ВМИга қараб углевод ва липид алмашинувининг кўрсаткичларини ўрганиб чиқдик. Углевод алмашинувининг бузилиш баҳолаш нахорги (очликдаги)гликемия, инсулин ва гликирланган гемоглобин даражаси, шунингдек НОМА индекси бўйича амалга оширилди, биз натижаларини 10-жадвалда келтирдик.

10-жадвал. Гиперпролактинемияли аёлларда углевод алмашинувининг кўрсаткичлари

Кўрсаткичлар	нормал ВМИ n=16	Ортиқча вазн n=34	Семизлик 1- 2 даража n= 150	назорат, n=20
Очликлик гликемияси (ммол / л)	4,7 ± 1,3	5,46 ±0,3*	5,9±1,8*	5,1 ±1,1
Инсулин мкЕд/мл	12,1±1,4	19,2±1,3***	27,9±1,5***	9,1±1,
Hb Aс1%	5,1±0,6	5,5±0,6	6,1±0,9	5,2±0,2
НОМА индекси	2,5 ± 0,7	4,9±0,5**	7,3±1,8***	2,06±0,4

эслатма: назорат билан солиштирганда кўрсаткичлар фарқининг статистик аҳамияти: * p<0,05; ** p<0,01; *** p < 0,001

Натижалар шуни кўрсатдики, назорат гуруҳига нисбатан ГПРЛ ва ортиқча вазнли беморлар гуруҳида очлик глюкоза ва гликирланган гемоглобиннинг сезиларли даражада юқори даражаси топилган. ГПРЛ ва ортиқча вазнли беморларда ўртача инсулин даражаси ҳам назорат гуруҳига қараганда анча юқори эди. НОМА индексини ҳисоблаш ГПРЛ билан оғриган беморларда ортиқча вазн ва семириб кетган беморларда сезиларли ўсишни кўрсатди, бу ГПРЛ билан текширилган беморларда инсулинрезистентлик мавжудлигини кўрсатади.

Липид спектрини ўрганиш шуни кўрсатдики, ГПРЛ ва ВМИ 25,0 кг/м² бўлган беморларда липид спектридаги ўзгаришлар аниқланган.

11-жадвалда ВМИга қараб ГПРЛ билан оғриган аёлларда липид спектри кўрсатилган

Курсаткичлар	Меъёрий ВМИ n=48	Ортиқча вазн n= 50	Семизлик1-2 даража n= 150	назорат, n=20
Холестерин, ммоль/л	4,7±0,6	5,4±0,4*	5,6±0,3*	4,4±0,3
ТГ, ммоль/л	1,4±0,3	3,1±0,3***	3,8±0,6***	1,2±0,1
ЗПЛП	2,9±0,5	3,7±0,5***	4,1±0,8***	2,2±0,2
ЗЖПЛП	0,71±0,09	0,9±0,03	1,1±0,02	0,65±0,03
ЗЮЛП	1,4±0,04	1,1±0,002*	0,91±0,003**	1,5±0,05
Атероген.коэф.	2,4±0,5	4,1±0,3*	4,7±0,7**	2,1±0,2

эслатма: назорат билан солиштирганда кўрсаткичлар фарқининг статистик аҳамияти: * - p<0,05; ** - p<0,01; *** p < 0,001

Текширувлар шуни кўрсатадики, 1-2 даража ортиқча вазнли ёки семириб кетган ГПРЛ билан оғриган беморларда назорат гуруҳига нисбатан қон зардобида умумий холестерин ва триглицеридларнинг юқори даражаси аниқланган. Назорат гуруҳига нисбатан ўрганилган ортиқча вазнли ва семиз аёлларда ЗЮЛПқийматлари сезиларли даражада камайди. ЗПЛП ва ЗЖПЛП каби липид спектри индексларини ўрганиш назорат гуруҳига нисбатан семиз ва ортиқча вазнли беморларнинг 16,9 % уларнинг даражаси ошганлигини кўрсатди. Ўрганилган гуруҳларда атерогенлик коэффицентини ўрганиш унинг ортиқча вазнли ва семиз беморларда сезиларли ўсишини кўрсатди.

Биз ГПРЛнинг оғирлигига қараб метаболик касалликларни ўрганишни бошладик. Адабиёт маълумотларига кўра, ҳозирда ГПРЛнинг метаболик жараёнларга таъсири тўғрисида ягона фикр мавжуд эмас. Метаболик касалликларда ГПРЛнинг ролини чуқурроқ тушуниш учун биз ГПРЛнинг оғирлиги ва давомийлигига қараб углевод ва ёғ алмашинувининг бузилишини ўрганишга киришдик.

Зардобдаги пролактин даражаси бўйича метаболик жараёнларда ГПРЛ кескин кутарилиши даражасини ўрганиш учун беморлар шартли равишда уч гуруҳга бўлиб ургандик: 1 – гуруҳ – 27-34, 9 нг/мл дан (61 бемор); 2 – гуруҳ– 35-44, 9 нг/мл (86 бемор); 3-гуруҳ–45 нг/мл ёки ундан кўп (53 бемор) .

12-Жадвалда биз ушбу беморларнинг умумий кўрсаткичларини ГПРЛнинг оғирлигига қараб гуруҳ бўйича бердик

Кўрсаткичлар	1gr,n=61 27-34,9нг/мл	2gr,n=86 35-44,9нг/мл	3gr,n=53 ≥45нг/мл	Назорат, n=20
Ёши	40.7±6.54	33.1±2.62	29.9±3.18	34,5±3.25
ВМИ	31,5±2.46*	28.1±3.23*	33.7±2.59*	23.7±1.5
Б/А	92±1,5*	98±2,2**	101±2,5***	80±2,1

С/А	112±1,7	120±1,3*	122±1,9*	112±1,6
СҚБ	118±2,5	125±3,4	130±4,8*	115±4,8
ДҚБ	71±2,5	78±3,4	85±5,1*	72±4,8

эслатма: кўрсаткичлар фарқининг назоратга нисбатан статистик аҳамияти: *- p<0,05; ** - p<0,01; ***p<0,001

Тадқиқот натижалари шуни кўрсатдики, пролактиннинг энг юқори даражаси 29,9±3,18 ёшда бўлган беморларда ёшнинг ўсиши билан ГПРЛхолатлари камайиб бораверди, (1-гуруҳ - 40,7±6,54 ёш, 3-гуруҳга нисбатан - 29,9±3,18 ёш, p <0,01). Ўртача ВМИ қийматлари барча 3 та гуруҳида юқори еди. Назоратга келсак, энг юқори кўрсаткичлар 3-гуруҳда топилган - 33,7±2,59, p<0,01.

Пролактин даражасининг ошиши билан қон босимининг ортиши кузатилади, шунинг учун 1 гуруҳда СҚБ даражаси 28,5±2,46 ммс.у.т, 2-гуруҳда - 125±3,4 мм/с.у.т, 3-гуруҳда - 130±4,8 мм/с.у.т (p 1-3<0,05).

Кейинчалик, ушбу тадқиқотнинг мақсади ва вазифаларига мувофиқ, беморларнинг углевод алмашинувини баҳолаш ГПРЛ оғирлигига қараб гуруҳларда таҳлил қилинди (13-жадвал).

Кўрсаткичлар	1гр, n=61 27-34,9нг/мл	2гр, n=86 35-44,9нг/мл	3 гр, n=53 ≥45нг/мл	Назорат, n=20
Очлик гликемияси ммол/л	5.1±0.67	6.1±1.6	5.1±1.3	5,1 ±1,1
Инсулин, мкЕд/мл	16.3±4.53**	21.4±4.83***	29.6±5.45***	9,1±1,2
НbАс1(%)	5.74±0.52	6.07±0.87	6.36±0.61	5,2±0,2
НОМАи	3.69±1.77*	5.82±1.84***	6.7±1.9***	2,06±0,4

эслатма: назорат билан солиштирганда кўрсаткичлар фарқининг статистик аҳамияти: *- p<0,05; ** - p<0,01; *** p < 0,001

13-жадвалда келтирилган маълумотлардан кўриниб турибдики, гликемик индекслар уртача ошган ва тургунГПРЛ гуруҳларда юқори курсаткичга эга(1гр. -5.1±0.67 ммол / л; 2гр. -6.1±0.60 ммол / л; 3гр. -5.1±1.3 ммол / л). Худди шу тенденция гликирланган гемоглобинга нисбатан ҳам кузатилган. Шу билан бирга инсулин даражаси (1гр. -16.3±4.53 мкед / мл, p<0,01; 2гр. - 21.4±4.83 мкед / мл, p<0,001; 3гр. -29.6±5.45 мкед/мл.p<0,001) НОМА индекси (1гр. -3.69±1.77, p<0,05; 2гр. -5.82±1.84, p<0,001; 3гр. -6.7±1.97, p<0.001) барча гуруҳларда назорат билан таққослаганда анча юқори бўлган ва ГПРЛ ҳолати чуқурлашиши билан ошиб борди.

ГПРЛ баландлиги даражаси организмнинг метаболик жараёнларига таъсирини баҳолаш учун биз беморларнинг липид спектрини гуруҳлар бўйича ҳам ўрганиб чиқдик .

14-жадвал, Беморларнинг липид спектрини ГПРЛ даражасига қараб гуруҳлар бўйича баҳолаш

Кўрсаткичлар	1 гуруҳ, n=61 27-34,9нг/мл	2 гуруҳ, n=86 35-44,9нг/мл	3 гуруҳ, n=53 ≥45нг/мл	назорат n=20
Холестерин, ммол/л	5.06±0.73*	5.82±1.03**	6.2±1.80***	4,4±0,3
ЗПЛП, ммол/л	2.79±0.75	3.05±0.86**	3.46±0.97**	2,2±0,2
ЗЖПЛП, ммол/л	1.06±0.28	1.23±0.36**	1.34±0.48**	0,65±0,03
ЗЮЛП ммол/л	0.81±0.61*	0.64±0.81**	0.59±0.15***	1,5±0,05
ТГ, ммол/л	1.79±0.97	2.52±1.03**	3.12±1.02***	1,2±0,1
Атерогенлик коеф.	3,4±0,5	4,1±0,3*	5,1±0,7**	2,1±0,2

эслатма: назорат билан солиштирганда кўрсаткичлар фарқининг статистик аҳамияти: * - p<0,05; ** - p<0,01; *** p < 0,001

14-жадвалдан кўриниб турибдики, барча гуруҳларда ўртача умумий холестерин қийматлари назорат билан солиштирганда анча юқори бўлган (1гр. -5.06 ± 0.73 ммол/л, p<0.05; 2гр. -5.82 ± 1.03 ммол/л, p<0.01; 3гр. -6.2± 1.80 ммол / л, p<0.001). ТГ нинг ўртача қийматларига ПРЛ кутарилишига қараб ошиб борганлиги маълум бўлди. (1-гр-1.79 ± 0.97 ммол/л; 2гр. -2.52 ± 1.03 ммол/л, p<0.01; 3гр. -3.12 ± 1.02 ммол / л, p < 0.001).

Ўртача ЗЮЛП қийматлари барча бемор гуруҳларидаги назоратга нисбатан анча паст эди (1гр. -0.81 ± 0.61 ммол/л, p<0.05; 2гр. -0.64 ± 0.81 ммол/л, p<0.01; 3гр. -0.59±0.15 ммол/л, p<0.001.) Ўртача ЗПЛП қиймати назорат билан солиштирганда 2 ва 3-гуруҳларда сезиларли даражада юқори эди. ЗЖПЛП 2 ва 3-гуруҳларда бошқарувга нисбатан анча юқори, аммо нормал диапазонда. Шундай қилиб, функционал гиперпролактинемия билан оғриган беморларга хос бўлган дислипидемия аниқланди. Гиперпролактинемиянинг баландлиги барча гуруҳларда топилган ва ПРЛнинг ўртача қийматлари ошгани сайин , гиперпролактинемиянинг оғирлиги ВМИ, инсулин даражаси, НОМА индекси, дислипидемия каби метаболик жараённинг кўрсаткичлари билан узвий боғлиқ бўлган.

Бизнинг ишимизнинг кейинги босқичи метаболик касалликларнинг ГПРЛ давомийлиги билан боғлиқлигини ўрганиш эди. ГПРЛ давомийлигига қараб, беморлар шартли равишда қуйидаги гуруҳларга бўлинган: 1 гуруҳ- - 0 -2 йил (79 бемор); 2 гуруҳ - 3-4 йил (72 бемор); 3 гуруҳ - 4 ёки ундан ортиқ йил (49 бемор).

Жадвал 15. ушбу беморларнинг ГПРЛ давомийлигига қараб гуруҳ бўйича умумий кўрсаткичлари

Кўрсаткичлар	1 гуруҳ, n=79 0-2й.	2 гуруҳ, n=72 2-4й.	3 гуруҳ, n=49 ≥4й.	назорат, n=20
Еши	31.5±6.54	33.1±6.62	37.9±5.18	34,5±3.25
ВМИ	24,5±2.46	31.1±3.23*	34.7±2.59**	23.7±1.5
БА,см	90±1,5*	102±2,2**	110±2,5***	80±2,1
СА,см	110±1,7	115±1,3	122±1,9*	112±1,6
СҚБ	112±2,5	121±1,4	130±0,8*	115±4,8
ДҚБ	70±0,5	78±1,3	85±0,7*	72±4,8

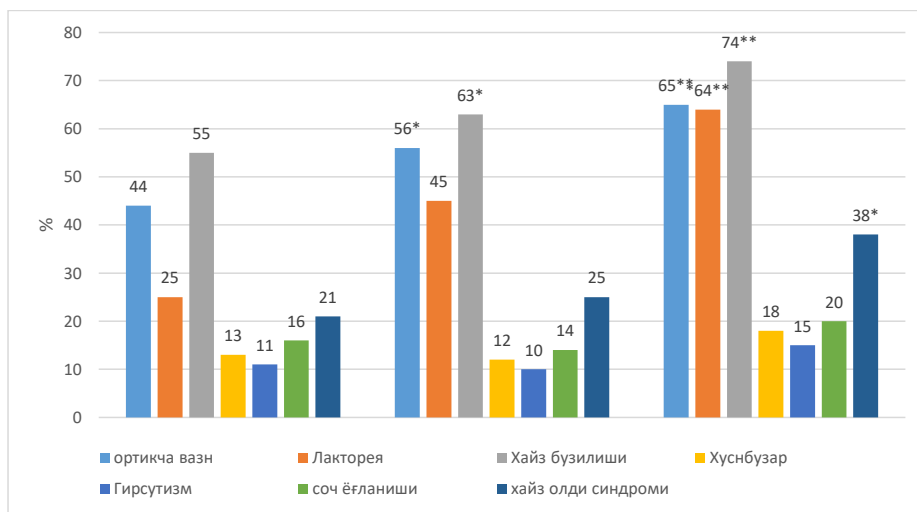
эслатма: назорат билан солиштирганда кўрсаткичлар фарқининг статистик аҳамияти: * - p<0,05; ** - p<0,01; *** p < 0,001

Тадқиқот натижалари шуни кўрсатадики, фГПРЛ давомийлиги ошгани сайин беморларнинг ўртача ёши юқори бўлган. Ўртача ВМИ қийматлари ҳам бир хил курсаткиёна эга эди: 1 - гуруҳда бу 24,5±2,46, 2-гуруҳда -31,1±3,23, $p < 0,05$, 3-гуруҳда -34,7±2,59, $p < 0,01$. Ф

ГПРЛ давомийлигининг ошиши билан қон босими даражаси ошди, 3-гуруҳдаги фГПРЛ давомийлиги 4 йилдан ортиқ бўлган беморларда назорат билан солиштирганда САД (130) сезиларли ўсиш кузатилди. 0,8 мм симоб устуни, $p < 0,05$) ва ДАД (85) 0,7 мм симоб устуни, $p < 0,05$).

Кейин фГПРЛ давомийлигининг асосий клиник кўринишларга таъсири ўрганилди.

16-расм. ГПРЛ давомийлигига кура ГПРЛ билан оғриган беморларнинг асосий клиник кўринишлари,



эслатма: 1-гуруҳга нисбатан кўрсаткичлар фарқининг статистик аҳамияти: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$

16 суратдан келиб чиқадики, ГПРЛ давомийлиги ошгани сайин, беморларда ортиқча вазн частотаси сезиларли даражада ошди: семириш ҳолатларининг энг кўп сони ГПРЛ давомийлиги 4 йилдан ортиқ булган гуруҳда – 65% ни ташкил этди. ГПРЛ давомийлигининг ошиши лакторея ҳолатларининг кўпайишига олиб келди (1гр. – 25%; 2гр. -45%, $p < 0,01$; 3гр. -64%, $p < 0,001$), хайз бузилиши (1гр. – 55%; 2гр. -63%, $p < 0,05$; 3гр. -74%, $p < 0,01$) ва хайз олди миндроми (1гр. – 21%; 2гр. -25%; 3гр. -38%, $p < 0,05$).

Кейинчалик, биз ГПРЛ давомийлиги ва углевод алмашинуви бузилишларининг ривожланиши ўртасидаги боғлиқликни ўргандик.

Жадвал 17.

ГПРЛ давомийлигига қараб углевод алмашинувидаги ўзгаришлар

Кўрсаткичлар	1гр, n=79 0-2й	2 гр, n=72 2-4й	3 гр, n=49 ≥4й	Назорат, n=20
Очликлик гликемия(ммол / л)	4,9±0.96	5.2±0.97	6.28±0.67*	5,1 ±1,1
Инсулин мкЕд/мл	20.9±5.26**	23.5±4.77***	25.9±5.90***	9,1±1,2
НbA1c (%)	5.83±0.58	6.08±0.54*	7,1±0.55**	5,9±0,2
НОМА индекси	4.5±0.4**	5.4±0.86**	7.2±1.9***	2,06 ±0,4

эслатма: * - p<0.05; ** - p<0.01; *** - p<0.001.

Бизнинг натижаларимизга кўра, фГПРЛ давомийлиги 2 йилгача бўлган беморларда очлик гликемиясининг даражаси меъёр диапазонда, (4,9±0,96 ммол/л), инсулин даражаси фақат айрим беморларда ўсиш тенденциясига эга ва ўртача 23,9± 5,26, мкЕд/мл. фГПРЛ давомийлигининг ошиши билан углевод алмашинувининг бузилиши кузатилади, бу фГПРЛ давомийлиги 4 йилдан ортиқ бўлган аёлларда энг аниқ намоён бўлади. Шундай қилиб, 3 гр.да очлик гликемияси ўртача даражаси 6.28 ± 0.67 ммол/л (p1-3<0.01), гликирланган гемоглобин даражаси 7.1 ± 0.55% (p1-3<0.001), инсулин 25.9 ± 5.90 мкЕд/мл (p1-3<0.001) ташкил қилди.

ГПРЛ давомийлигининг ёғ алмашинувида таъсири липид спектри томонидан баҳоланди, уларнинг маълумотлари 18-жадвалда келтирилган.

18-жадвал. Беморларнинг липид спектрини ГПРЛ давомийлигига қараб гуруҳлар бўйича баҳолаш

курсаткичлар	1гр, n=79 0-2й	2 гр, n=72 2-4й	3 гр, n=49 ≥4й.	Nazorat, n=20
Холестерин, ммол/л	4.84±1.72	6.05±1.99*	5.52±2.12	4,4±0,3
ЗПЛП, ммол/л	3.25±2.78	3,45±2.65*	3.63±2.84*	2,2±0,2
ЗЖПЛП, ммол/л	0.95±0.28	1.50±0.24*	0.93±0.29	0,65±0,03
ЗЮЛП ммол/л	0.81±0.61	0.64±0.81**	0.59±0.15***	1,5±0,05
ТГ, ммол/л	1.78±0.98	1.92±1.04	1.26±1.01	1,2±0,1
Атерогенлик коэф.	3,4±0,5	4,1±0,3	5,1±0,7*	2,1±0,2

эслатма: назорат билан солиштирганда кўрсаткичлар фарқининг статистик аҳамияти: * - p<0,05; ** - p<0,01; *** p < 0,001

2 ва 3 - гуруҳ беморларида липид спектридаги ўзгаришлар қайд этилган, 2-гуруҳда эса холестериннинг кўпайиши аниқланган -6,05± 1,99 ммол/л (p<0,05), ЗПЛП -3,45± 2,65 ммол/л (p<0,05) ва ЗЖПЛП-1,50, холестерин миқдори 0,24 ммол/л (p<0.05); ва 3 - гуруҳда-ЗПЛП -3.63 ± 2.84 ммол/л (p<0.05) ва СА 5.1 ± 0.7 (p<0.05). Барча гуруҳларда биз бошқарувга нисбатан паст курсаткичдаги ЗЮЛП кийматларини кўрамиз. Гуруҳлар ўртасида липид спектрида статистик жиҳатдан муҳим ўзгаришлар бўлмаган.

Кейинчалик, биз ПРЛ даражаси ва барча ўрганилган параметрлар ўртасида корреляцион таҳлил ўтказдик ва 19-жадвалда биз корреляция бўлган натижаларни тақдим этдик.

19-жадвал. ПРЛ даражаси ва ўрганилган параметрлар ўртасидаги корреляцион таҳлил натижалари

Кўрсаткичлар	ПРЛ, коэффициент	r	Статистик аҳамияти p
ёши	0,360		0,01
Вазни	0,626		0,001
Бел айланаси	0,425		0,001
Сон айланаси	0,415		0,001
ВМИ	0,570		0,001
Инсулин	0,450		0,001
Холестерин	0,329		0,05
Очлик гликемияси	0,395		0,001
Гликирланган гемоглобин	0,364		0,01
НОМА индекси	0,473		0,001
Атерогенлик коэффициент	0,368		0,01
Систолик қб	0,330		0,05
Диастолик қб	0,316		0,05

эслатма: назорат билан солиштирганда кўрсаткичлар фарқининг статистик аҳамияти:

* - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** $p < 0,001$

Натижалар ПРЛ даражаси ва бир қатор ўрганилган параметрлар ўртасида ижобий корреляция ўрнатилганлигини кўрсатди, масалан, ПРЛ ва вазн $r=0,626$, $p < 0,001$ ўртасида; ПРЛ даражаси ва БА ўртасида – $r= 0,425$, $p < 0,001$; ПРЛ даражаси ва СА ўртасида – $r= 0,415$, $p < 0,001$ ПРЛ даражаси ва қондаги глюкоза уртасида – $r=0,395$, $p < 0,001$, ПРЛ даражаси ва инсулин ўртасида – $r= 0,450$, $p < 0,001$ шунингдек ПРЛ даражаси ва НОМА индекси ўртасида – $r= 0,473$, $p < 0,001$.

Шундай қилиб, бизнинг тадқиқотлар умумий ГПРЛ таркибида, энг катта қисми тухумдонлар поликистоз (18,8%), гипофиз ўсмалари (12,5%) ва бўш турк эгари синдроми (12,1%) билан бемор эканлигини кўрсатди. Шу билан бир вақтда, 66% (561 бемор)дан энг кўпи фГПРЛли беморлар ташкил этиб, уларнинг катта қисмини тухумдонлар поликистоз (28,3%), бўш туркэгари синдроми (18,3%), гипотиреоз (17,4%) туфайли келиб чиққан.

Умуман олганда, биз кузатган беморларда фГПРЛнинг клиник кўринишлари жуда хилма-хил эди: ГПРЛ учун хос характерли масталгия (41%), лакторея (26,5%), хайз бузилиши (43,5%), либидо (42,5%), семиришга мойиллик 150 (75%), чап қоринча гипертрофияси -93 (46,5%), қон босимининг ошиши 78 (39%), тунги апноэ-55 (27,5%) ва хуррак отиш-66 (33%). Клиник симптомларнинг хилма-хиллиги бошқа касалликлар ниқоби остида курунгани учун, фГПРЛ ташхисни қуйиш кечикди ва даволанишни ҳам кечиктирилишига сабаб бўлди.

фГПРЛ билан беморларнинг антропометрик тадқиқотлар аёллар 92,0% (184нафар) 25% (2нафар) ортикча вазн эди, 17% (34нафар) эса, 60% (120нафар) биринчи даражали семизлик бор эди, 15% (30нафар) 2 даражали семизлик кузатилди. Шунга кўра биз ПРЛнинг қондаги миқдори ва ортикча вазн ($r=0,626$, $p<0,001$), сон айланаси ($r= 0,425$, $p<0,001$) ва бел айланаси ($r= 0,415$, $p<0,001$) ўртасида ижобий корреляция ўрнатилди.

Ортикча вазн ёки 1-2 даража семизлиги бўлган фГПРЛ билан оғриган беморларни биз назорат гуруҳи билан таққослаганда, қон зардобида умумий холестерин юқори даражасини аниқладик (1 г- 5.4 ± 0.4 ммол/л, $p < 0.05$; 2 г- 5.6 ± 0.3 ммол/л, $p<0.05$) триглицеридлар (1 г- 3.8 ± 0.3 ммол/л, $p<0,001$; 2г- $3,1 \pm 0,6$ ммол/л, $p<0,001$). ПРЛ даражаси ва умумий холестерин ўртасида ижобий корреляция ўрнатилди- $r=0,329$, $p<0,05$. НОМА индекси ГПРЛ билан беморларнинг ортикча вазни борлар орасида мос равишда кутарилишини намоён этди (4.65 ± 0.5 , $p<0.01$) ва семизлиги бор беморларда (8.3 ± 1.8 , $p<0.001$) курсаткичларнинг борлиги, шу беморларда инсулинга резистентлик юқорилиги борлигини кўрсатади.

ГПРЛ давомийлигининг ошиши билан биз касаллик давомийлиги 4 йилдан ортиқ бўлган аёлларда энг кўп углевод алмашинуви бузилишларини кузатдик - 3 гр. да ўртача очлик гликемияси даражаси $6,28 \pm 0,67$ ммол/л ($p=1-3<0,01$), гликирланган гемоглобин даражаси $7.1 \pm 0.55\%$ ($p 1-3<0.001$), инсулин - 27.9 ± 5.90 мкЕд/мл ($p 1-3<0.001$).

Биз ГПРЛ давомийлиги ва қондаги глюкоза даражаси ўртасида ижобий корреляцияни ўрнатдик- $r=0,395$, $p<0,001$.

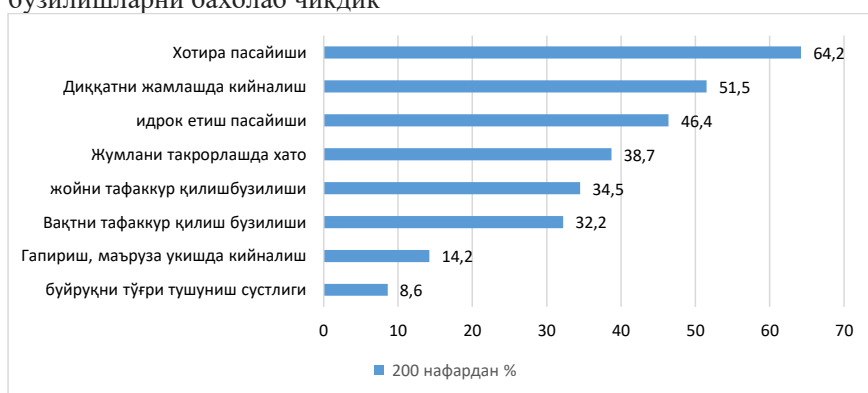
Дислипидемия беморларнинг барча гуруҳларида кузатилди ва ПРЛнинг ўртача кўрсаткичлари ошиши билан кўпайган, гиперпролактинемиянинг оғирлиги ВМИ, инсулин даражаси, НОМА индекси, дислипидемия каби метаболлик жараённинг кўрсаткичлари билан узвий боғлиқлигини курсатди. ПРЛ даражаси ва умумий холестерин - $r=0,329$, $p<0,05$ ўртасида ижобий корреляция топилди. Пролактин даражасининг ошиши билан биз қон босимининг ошишини ҳам қайд этдик, шунинг учун 1 г да систолик ҚБ даражаси $28,5 \pm 2,46$ мм симоб устуни, 2 г да - $125 \text{ г} \pm 3,4$ мм симоб устуни, 3 г да - $130 \text{ г} \pm 4,8$ мм симоб устуни ($p 1-3<0,05$). ПРЛ даражалари систолик ҚБ ($r=0.330$, $p<0,05$) ва диастолик ҚБ ($r=0.316$, $p<0,05$) билан ижобий корреляцияга эга эди. ПРЛ ва ВМИ ($r=0.570$, $p<0,001$), инсулин ($r=0.450$, $p<0,001$), НОМА индекси ($r=0.473$, $p<0,001$), Атерогенлик коэф. ($r=0.368$, $p<0,01$), яъни юқори даражадаги ПРЛ ва узоқ муддатли ГПРЛ даражаси ВМИ нинг ошишига, инсулинрезистентликка ва юрак-қон томир ҳодисалари хавфининг ошишига олиб келади, шунинг учун улар орасида ўртасида ижобий корреляция ўрнатилди.

Тўртинчи боб халқаро анкеталар ёрдамида функционал гиперпролактинемия билан оғриган аёлларда когнитив функциялар ҳолатини таҳлил қилиш орқали ГПРЛнинг аёлларнинг когнитив функциясига таъсирини ўрганишга бағишланган.

Белгиланган мақсадларга кўра, бизнинг кейинги вазифамиз ГПРЛ билан оғриган беморларда нейро-когнитив функцияни ўрганиш эди. Жаҳон

адабиётида хотира бузилиши, шу жумладан қисқа муддатли хотира, оғзаки ёки оғзаки бўлмаган хотиранинг пасайиши, шунингдек ГПРЛда ижро этувчи функцияларнинг бузилиши ҳақида далиллар мавжуд. Когнитив функцияни баҳолаш учун оддий ва қулай тадқиқот воситаларига, шу жумладан халқаро MMSE, сўровномасига, Монреалнинг когнитив функцияларини баҳолаш шкаласига алоҳида эътибор берилади. Синовларнинг батафсил таснифи 1, 2-иловаларда келтирилган. Бизнинг ишимизда биз ушбу анкеталар ёрдамида функционал ГПРЛ билан оғриган 200нафар беморда когнитив функцияни баҳоладик.

Аввалига биз MMSE шкаласига асосланиб ҳамма беморлардакогнитив бузилишларни баҳолаб чиқдик



Расм 20. MMSE сўровномасига кўра, текширилган беморларда когнитив бузилишлар.

Бизнинг натижаларимиз шуни кўрсатдики, фГПРЛ билан оғриган беморларда хотира пасайиши (64,2%), диққатни жамлашнинг қийинлашуви(51,5%) ва идрок этишнинг пасайиши (46,4%) шаклида турли хил когнитив бузилишлар мавжуд эди. Ибораларни такрорлашдаги хатоликлар (38,7%), жойдаги тафаккур этишни бузилиши (34,5%) ва вақтни твфаккур этишни бузилиши (32,2%) кузатилди. Шунингдек, беморлар ёдланган сўзларни вербал талаффуз этиш ва такрорлашда кечиктиришда қийинчиликларга дуч келишди (мос равишда 46,4% ва 38,7%).

Кейин биз ГПРЛ чуқурлашувининг когнитив функцияга таъсирини ўргандик, беморларни эса зардобдаги ПРЛнинг ўртача даражасига кўра шартли равишда қуйидаги гуруҳларга бўлдик: 1 – гуруҳ 27-34, 9 нг/мл дан (61 бемор); 2 – гуруҳ-35-44, 9 нг/мл (86 бемор); 3 – гуруҳ-45 ва ундан ортиқ нг/мл (53 бемор); 20 кишидан иборат назорат гуруҳи.

Қуйидаги жадвалда гуруҳ бўйича фГПРЛ билан оғриган беморларда ўртача MMSE, тест баллари кўрсатилган.

Жадвал 21. Беморларда MMSE, тест натижалари

№ гр	Хаммаси	MMSE тести балларда	назорат n= 20
------	---------	---------------------	---------------

1	n=61, ПРЛ=2734,9нг/мл	26,5 ± 2,8	29,3± 1,2
2	n= 86,ПРЛ= 35-44,9нг/мл	25,4 ± 3,1	
3	n= 53,ПРЛ=,≥45 нг/мл	22 ,6± 3,1*	

эслатма: * - фарқларнинг ишончилиги, * - $p < 0.05$;

ГПРЛ билан оғриган беморларнинг когнитив функциясини баҳолашда биз барча уч гуруҳда MMSE, балларининг сезиларли даражада пасайишини кузатдик, улар назорат гуруҳига қараганда паст эди (1г - 26,5±2,8 балл; 2г - 25,4± 3,1 балл; 3г- 22,6± 6 балл). Шу билан бирга, биз гуруҳлар ўртасида сезиларли фарқларни сезмадик, аммо ПРЛ даражаси 45 нг/мл ёки ундан юқори бўлган баъзи беморларда когнитив бузилишлар аниқланган. Шунини таъкидлаш керакки, энгил даражадаги фГПРЛда когнитив функцияларнинг биров пасайиши кузатилди, 2 ва 3 гуруҳли беморларда тест баллари натижаларига кўра, когнитив функцияларнинг уртвча ва чуқур бузилиши аниқланди.

Кейинчалик, биз Монреал шкаласи тестидан фойдаланган ҳолда ГПРЛ билан оғриган беморларда когнитив функцияни гуруҳлар бўйича баҳоладик ва 22-жадвалда келтирдик.

Монреал шкаласи натижалари ПРЛнинг қондаги микдор юқорилигига қараб беморларда тест баллари

№ гр	Хаммаси	Монреал икаласи тести, ўртача балларда	назорат n= 20
1	n=61,ПРЛ=2734,9нг/мл	22,1 ± 2,7*	29,3± 4,3
2	n= 86, ПРЛ=35-44,9нг/мл	20,8 ± 3,8**	
3	n= 53, ПРЛ=≥45 нг/мл	19,5± 2,6**	

эслатма: * - фарқлар ишончилиги, каерда * - $p < 0.05$; ** $p < 0.01$

Натижалар кўрсатганидек, бизнинг барча тадқиқот гуруҳларимизда когнитив функцияларнинг 3-гуруҳдаги қийматлари жуда паст куўрсаткичларга эга бўлган, назорат билан солиштирганда сезиларли даражада ўртача пасайиши кузатилди (1г. - 22,1 ± 2,7 балл, $p < 0,05$; 2г. - 20,8 ± 3,8 балл, $p < 0,01$; 3г. - 19,5 ± 2,6 балл; $p < 0.01$).

ф ГПРЛ билан оғриган беморларда когнитив функцияни баҳолаш учун биз нафақат фГПРЛнинг оғирлиги билан, балки унинг давомийлиги билан ҳам муносабатларни ўрганиб чиқдик. Бунинг учун беморлар 3 гуруҳга бўлдик (2-бобга қаранг). Бунинг учун биз аввалги иккита тестдан ҳам фойдаландик. Ва бундан кейин биз MMSE сўровномасига кўра, когнитив касалликларни гуруҳлараро таққослашни ўтказдик.

Жадвал 23. ГПРЛ давомийлигига қараб беморларда MMSE тест балларининг ўртача қийматлари

№ гр	Хаммаси	MMSE тести балларида	назорат n= 20
1	n= 79, 0-2й	27,5 ± 2,8	29,3 ± 1,2
2	n= 72, 2-4й	23,4 ± 2,1*	
3	n= 49, ≥4й.	19,6 ± 2,1***	

эслатма: * - фарқларнинг ишончилиги, * - $p < 0.05$; ** - $p < 0.01$;

Натижалар шуни кўрсатдики, касаллик давомийлиги 2йилгача бўлган 1-гуруҳда биз когнитив бузилишларни деярли аниқламадик, 2 ва 3-гуруҳларда эса когнитив бузилиш ўртачадан 2-гуруҳда (23,4±2,1, балл, $p < 0,05$) токи чуқур ўзгаришларгача 3-гуруҳда ГПРЛ давомийлиги 4 ёки ундан ортиқ йил(19.6± 2.1, $p < 0.01$ балл). Кейин биз худди шу гуруҳда Монреал шкаласи тестини ўтказдик.

Жадвал 24. ГПРЛ давомийлигига қараб беморларда Монреал шкаласи тест балларининг ўртача қийматлари

№ гр	Хаммаси	Монреал шкаласи тести, ўртача балларда	назорат n= 20
1	n= 79, 0-2й	23,7 ± 1,9**	29,3 ± 1,2
2	n= 72, 2-4й	19,6 ± 2,8**	
3	n= 49, ≥4й.	16,5 ± 2,1***	

эслатма: * - фарқлар ишончилиги, каерда * - $p < 0.05$; * - $p < 0.01$

Монреал шкаласи бўйича ГПРЛ билан оғриган беморларнинг когнитив функциясини баҳолаш шуни кўрсатдики, гуруҳлардаги ўртача баллар назорат гуруҳига қараганда анча паст бўлган ва касалликнинг давомийлиги ошиши билан когнитив дисфункциянинг оғирлиги сезиларли даражада ошган (1г - 23,7± 1,9 балл, $p < 0,01$; 2г - 19,6 ± 2,8 балл, $p < 0,01$; 3 гр.- 16,5 ± 2,1 балл; $p < 0,001$). Умуман олганда, ГПРЛ билан оғриган беморларнинг барча гуруҳларида когнитив дисфункция иккита шкала ёрдамида аниқланди: MMSE, тести ва Монреал шкаласи(MoCA).

Шундай қилиб, биз олган маълумотлар шуни кўрсатадики, когнитив бузилиш функционал ГПРЛ билан касалланган репродуктив ёшдаги аёлларда содир бўлган. Бизнинг натижаларимиз шуни кўрсатдики, ГПРЛ билан оғриган беморлар кўпинча қуриш хотираси ва жойни идрок қилиб эслаб қолиш хотирасининг пасайиши (64,2%) ва диққатни жамлашнинг сустилиги (51,5%)ёки пасайишидан азият чекишган. Шунингдек, беморлар ёдланган сўзларни идрок этиш ва кечиктиришда қийинчиликларга дуч келишди (мос равишда 46,4% ва 38,7%). MMSE шкаласи бўйича ГПРЛ даражасига қараб баҳолашда барча уч гуруҳдаги когнитив функциялар назорат гуруҳига қараганда анча паст эди (1г - 26,5± 2,8 балл; 2г - 25,4± 3,1 балл; 3г-22,6± 1,9 балл; $p < 0,001$) ва пролактин даражаси 45 нг / мл дан ортиқ бўлган баъзи беморларда когнитив бузилишлар кучлироқ қайд этилди.

Ўрганилган аёлларда ГПРЛ давомийлигининг когнитив функцияга таъсирини ўрганиш шуни кўрсатдики, MMSE тести натижаларига кўра, когнитив бузилиш ўртача, 2- гуруҳда 3-4 йил касаллик давомийлиги (23.4 ± 2.8 , $p < 0.05$), беморларда аниқ ўзгаришларга қадар ГПРЛ давомийлиги 3гуруҳда 4 ва ундан ортиқ йил ($19,6 \pm 2.1$, $p < 0.001$) кўрсаткичларда эди.; Монреал шкаласига кўра, гуруҳлардаги ўртача баллар назорат гуруҳига қараганда анча паст бўлган ва касалликнинг давомийлиги ошиши билан когнитив дисфункциянинг оғирлиги ошади (1гр. - $23,7 \pm 1,9$ балл, $p < 0,01$; 2гр. - $19,6 \pm 2,8$ балл, $p < 0,01$; 3 гр.- $16,5 \pm 2,1$ балл; $p < 0,001$). ГПРЛ давомийлиги ва когнитив бузилиш ўртасида юқори ижобий корреляция топилди (Монреал шкаласи: $r = 0.76$, $p < 0.01$; MMSE тести: $r = 0.72$, $p < 0.001$)

Бешинчи бобда биз фГПРЛ билан касалланган аёлларда Каберголин ва Цефанорм® препаратларининг метаболик ва нейрокогнитив функцияларга таъсирини қиёсий баҳолаш бўйича тадқиқотлар олиб борамиз, Каберголин дори воситаси ва таркибида Прутняк меваси экстракти булган фитопрепарат – "Цефанорм®" ўзаро самарадорлигини ўрганамиз.

Белгиланган вазифаларга кўра, ишимизнинг навбатдаги босқичи гиперпролактинемия даволаш динамикасида беморларда метаболик алмашинув ва нейрокогнитив функция кўрсаткичларини ўрганиш эди.

2021 йилда Японияда ўтказилган кўп марказли тадқиқот натижалари эълон қилинди. Ушбу тадқиқот PSEN1-AD (Алцгеймер касаллиги) билан оғриган беморлар учун бромокриптинни биринчи бўлиб қўллайти ва у паст ва юқори дозаларда препаратнинг хавфсизлик тестини текшириб берди, шунингдек, препаратнинг когнитив, нейропсихиатрик ва биомаркёр самарадорлигини борлигини курсатиб берди.

Биз даволашни кузатувимиздаги фГПРЛли ўртача ёши $33 \pm 5,5$ йил ташкил қилган 120 нафар беморларда кузатдик. Даволаш самарадорлиги фГПРЛ оғирлигига қараб бўлинган гуруҳларда баҳоланди: 1 – гуруҳ . 27- 34, 9 нг/мл дан (40 бемор); 2 – гуруҳ. 35-44, 9 нг/мл (40 бемор); 3-гуруҳ-45 нг/мл ва ундан юқори (40 бемор). Таққослаш гуруҳи тегишли ёшдаги 20 соғлом аёлдан иборат эди. Ҳар бир гуруҳда субъектларнинг ярми (20 киши) схема бўйича Каберголин препаратини, иккинчи ярми (20 киши – прутняк мевалари экстрактини ўз ичига олган фитопрепарат- Цефанорм® схема бўйича (2-бобда келтирилган). Шундай қилиб, беморлар 6 та кичик гуруҳга бўлинган, уларнинг ҳар бирида ўрганилган параметрлар (липид спектри, углевод алмашинуви, когнитив функциялар) даволанишдан олдин ва даволанишдан 6 ой ўтгач баҳоланган.

25-жадвалда даволанишдан олдин беморларнинг липид спектри ҳақида маълумотлар келтирилган.

Кўрсаткичлар	1гуруҳ, n=40 27-34,9нг/мл	2гуруҳ n=40 35-44,9нг/мл	3гуруҳ, n=40 ≥45нг/мл	назорат, n=20
Холестерин, ммол / л	5.2±0.75*	5.84±1.12**	6.2±1.50***	4,4±0,3
ТГ, ммол / л	2.68±0.85	3.25±0.90**	4.12±0.45***	2,2±0,2
ЗПЛП, ммол / л	1.06±0.28	1.23±0.36**	1.34±0.48**	0,65±0,03
ЗЖПЛП, ммол/ л	1.80±0.61*	1.66±0.81**	2.6±0.15***	1,5±0,05

ЗЮЛП, ммол / л	0.71±0.50*	0.66±0.43**	0.52±0.12***	1,2±0,1
Атерогенлик коэф.	4,2±0,2	4,8±0,3**	5,2±0,5***	3,3±0,2

эслатма: назорат билан солиштирганда кўрсаткичлар фарқининг статистик аҳамияти: * - p<0,05; ** - p<0,01; *** p < 0,001

Бизнинг натижаларимизга кўра, биринчи текширув вақтида биринчи гуруҳ беморларида холестерин даражаси (5,2,± 0,75 ммол/л, p<0,05) ва ТГ (2,68± 0,85 ммол/л) норманинг юқори чегараларида бўлган, бу кўрсаткич назорат гуруҳига нисбатан юқори. Гуруҳларда ўртача пролактин даражасининг ошиши билан дислипидемия баландлиги 3 - гуруҳдаги энг юқори қийматлар билан ошади (УХ-6.2± 1.50 ммол/л; ТГ -4.12±0.45 ммол/л; ЗПЛП - 1.34± 0.48 ммол/л; ЗЖПЛП-2.6± 0.15 ммол/л; p < 0.001). атерогенлик коэф. нинг сезиларли даражада юқори даражаси барча 3 та гуруҳда ҳам кўрсатилган (1г.- 4.2.± 0.2; 2г. - 4.8.± 0.3; 3гр. - 5.2± 0,5).

Бундан ташқари, 26-жадвалда биз даволанишдан 6 ой ўтгач, гуруҳдаги беморларнинг липид спектрини баҳолаш натижаларини тақдим этдик.

Жадвал 26. 6 ой даволагандан кейин, гуруҳлардаги беморларнинг липид спектрини баҳолаш

Кўрсаткичлар	1гуруҳ, n=40 27-34,9нг/мл		2гуруҳ n=40 35-44,9нг/мл		3гуруҳ, n=40 ≥45нг/мл	
	Каберг. n=20	Цеф. n=20	Каберг. n=20	Цеф. n=20	Каберг. n=20	Цеф. n=20
Холестерин, ммол / л	4.2± 0.45*	4.6± 0.50*	4.85± 0.35**	5.2± 0.64	5.0± 0,95**	6.0±0.74
ТГ, ммол / л	2.1±0.35	2.2±0.4	2.5±0.50 *	2.8±0.74*	2.45±0.25 **	3.85±0.8 5
ЗПЛП, ммол / л	0.55±0.2 2	0.62±0.3 4	0.70±0.4 5*	1.05±0.34 **	0.9±0.6**	1.3±0.5
ЗЖПЛП ммол/л	1.55±0.3 4	1.52±0.7	1.68±0.6 5	1.9±0.36	1.8±0.15*	2.15±0.4 5
ЗЮЛП, ммол / л	1.01±0.4 5	1.2±0.25	0.85±0.5	0.75±0.64	0.95±0.12	0.65±0.3
Атероген лик коэф.	3,2±0,3*	3,6±0,2*	3,85±0,4 *	4,2±0,3	4,0±0,25*	5,0±0,5

эслатма: даволашдан олдин ҳар бир гуруҳ кўрсаткичлари билан таққослаганда кўрсаткичлар фарқининг статистик аҳамияти: * - p<0,05; ** - p<0,01; *** p < 0,001

Биз фГПРЛ даволаш фонида 6 ойдан кейин беморлардан кизикарли маълумотларни олдик. Шундай қилиб, Каберголин билан даволаш холестерин даражасининг сезиларли даражада пасайганлигини кўрсатди (1г.- 4,2 ±0,45, p<0,05; 2г.- 4,85 ±0,35, p<0,01; 3г.- 5,0 ± 0,95; p<0,01) ва ТГ (2г.- 2,5±0,50, p<0,05; 3г. - 2.45 ± 0.25; p<0.01). Цефанорм билан даволаш фонида 1 гр УХ - 4.6 ± 0.50, p<0.05; ТГ - 2.2 ± 0.4) ва 2 гр. (УХ - 5.2 ± 0.64; ТГ - 2.8 ±0.74, p<0.05), ҳолбуки, 3-гуруҳда бу кўрсаткичларнинг пасайиши кузатилмаган (УХ - 6.0±0.74; тг ТГ- 3.85±0,85). Шу билан бирга, атерогенлик коэф.

даволанишдан олдин кўрсаткичлар билан таққослаганда барча ўрганилган гуруҳларда камайди.

Шунингдек, биз беморларни ПРЛ даражасига қараб углевод алмашинуви бўйича текширдик :

Жадвал 27. Даволанишдан олдинги гуруҳлар даражасига кўра беморларда углевод алмашинувининг кўрсаткичлари

Кўрсаткичлар	1гуруҳ, n=40 27-34,9нг/мл	2гуруҳ n=40 35-44,9нг/мл	3гуруҳ, n=40 ≥45нг/мл	Назорат, n=20
Очлик гликемияси, ммоль/ л	5.2±0.74	5.8±1.2	6.2±0.45	5,1 ±1,1
инсулин, мкЕд/ мл	18.5±2.6*	22.6±3.55***	26.4±4.42***	10,5±1,2
НbA1c(%)	5.7±0.45	6.04±0.75	6.28±1.2	5,9±0,2
НОМА индекси	4.2±0.45*	5.8±0.98***	7.27±0.55***	2,38 ±0,4

эслатма: назорат билан солиштирганда кўрсаткичлар фарқининг статистик аҳамияти: * - p<0,05; ** - p<0,01; *** p < 0,001

Жадвал маълумотларидан биз даволашдан олдин барча гуруҳларда функционал ГПРЛ билан оғриган беморларда инсулин даражасининг ошиши (1г. -18,5) шаклида углевод алмашинувининг сезиларли бузилишлари борлигини кўрамыз. 2г. -22,6±3,55, p<0,001; 3г. -26,4)4.42./ мл. p<0.001) ва НОМА индекси (1гр. -4.2 ± 0.45, p<0.05; 2гр. -5.8±0.98, p<0.001; 3гр. -7.27 ± 0.55, p<0.001) назорат билан солиштирганда, 3г.беморларида кучлироқ намоён бўлган.

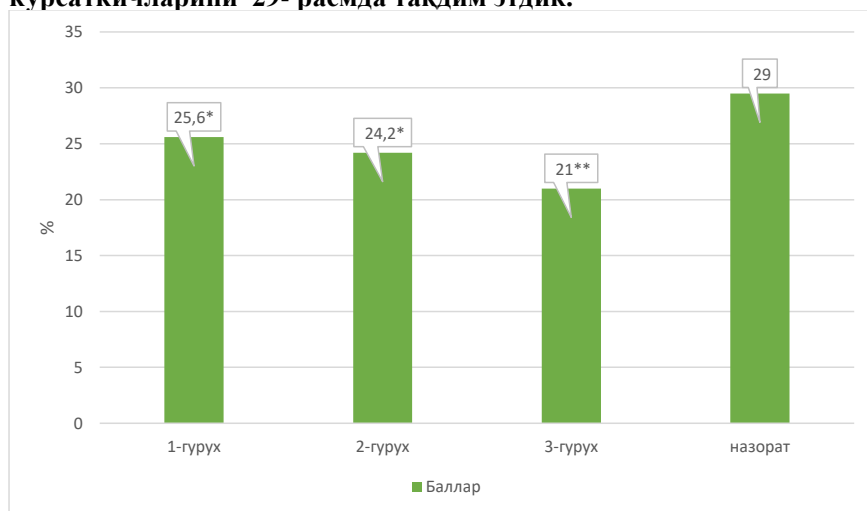
Жадвал 28. Даволанишдан кейин 6 ой ўтгач, гуруҳларда углевод алмашинуви ҳолатини баҳолаш

Кўрсаткичлар	1гуруҳ, n=40 27-34,9нг/мл		2гуруҳ n=40 35-44,9нг/мл		3гуруҳ, n=40 ≥45нг/мл	
	Каберголин	Цефанорм	Каберголин	Цефанорм	Каберголин	Цефанорм
Очлик гликемияси, ммол/л	4.8 ±0.54*	4.75 ±0.64*	5.1±0.78	5.5±0.65	5.5 ±1.3**	6.2±0.35
инсулин, мкЕд/мл	15.5 ±1.6*	16.8 ±0.98*	19.6 ±3.55*	20.7 ±0.75	22.5 ±2.33*	25.6 ±0.45
НbA1c(%)	4.8 ±0.66*	5.5 ±0.74*	5.7 ±0.88*	6.04 ±0.54	5.9 ±1.5*	6.5 ±0.35
НОМА индекси	3.3±0.68 **	3.5±0.95 **	4.4±0.86 **	5.06±0.96	5.5±1.05 **	7.05±0.85

эслатма: даволашдан олдинги ҳар бир гуруҳ кўрсаткичлари билан солиштирганда кўрсаткичлар фарқининг статистик аҳамияти: * - p<0,05; ** - p<0,01; *** p < 0,001

Бизнинг натижаларимиз шуни кўрсатдики, умуман Каберголин ва Цефанорм® препаратлари билан даволаниш фонида пролактин даражасининг пасайиши углевод алмашинуви кўрсаткичларининг яхшиланишига олиб келди, аммо уларнинг самарадорлигида баъзи фарқлар мавжуд. Шундай қилиб, 1-гурух беморларида Каберголин (очлик гликемияси -4.8 ± 0.54 ммол/л, $p < 0.05$; инсулин -15.5 ± 1.6 ммол/л, $p < 0.05$; HbA1c(%) $4.8 \pm 0.66\%$,) билан даволаш фонида ўрганилган барча параметрларнинг сезиларли даражада пасайиши қайд этилган. - HbA1c(%) $4.8 \pm 0.66\%$, $p < 0.05$; НОМА инд. 3.3 ± 0.68 , $p < 0.01$) ва Цефанорм® (очлик гликемияси -4.75 ± 0.64 ммол/л, $p < 0.05$; инсулин -16.8 ± 0.98 ммол/л, $p < 0.05$; HbA1c(%) $5.5 \pm 0.74\%$, $p < 0.05$; НОМА инд. 3.5 ± 0.95 , $p < 0.01$) даражага тушди. Деярли шунга ўхшаш тенденция иккинчи гуруҳда ҳам давом этмоқда. Лекин 3-гурух, ПРЛ даражаси 45 нг/мл ва ундан кўп булганда, Цефанорм самарадорлиги доирасида паст курсаткичлар берди. (очлик гликемияси -6.2 ± 0.35 ; инсулин -25.6 ± 0.45 ммол/л; HbA1c(%) - 6.5 да 0.35%; НОМА инд. -7.05 ± 0.85) Каберголин фонида (очлик гликемияси -5.5 да 1.3 ммол/л, $p < 0.01$; инсулин -25.6 ± 0.45 ммол/л, $p < 0.05$; HbA1c(%) - $5.9 \pm 1.5\%$, $p < 0.05$; НОМА инд. -5.5 ± 1.05 , $p < 0.01$).

Умуман олганда, биз пролактин даражасининг пасайиши углевод ва ёғ алмашинувининг сезиларли яхшиланишига олиб келишини аниқладик, аммо даволаш самарадорлиги даволанишдан олдин пролактин даражасига боғлиқ. Каберголин ва "Цефанорм®" прутняк мевалари Экстракти асосидаги фитопрепаратнинг самарадорлигини ўрганиш учун биз даволанишдан олдин ва 6 ойдан кейин даволаниш фонида беморларнинг когнитив функциясини ўргандик. Баҳолаш MMSE сўровномалари ва Монреал шкаласи тести орқали амалга оширилди. Беморларнинг гуруҳларига бўлиниш юқорида айтиб ўтилганидек ўхшаш булиб чиқди. Биз даволанишдан олдин гуруҳларда ГПРЛ билан оғриган беморларда MMSE тест балларининг ўртача кўрсаткичларини 29- расмда тақдим этдик.



эслатма: назорат нисбатан фарқлар ишончилиги, ** - $p < 0.05$;
*** - $p < 0.01$.

Бизнинг натижаларига кўра, фГПРЛ билан беморларнинг хотира идрок вазифасини баҳолашда ўртача MMSE балл назорат гуруҳига нисбатан анча паст натижа берди (1г - $25,6 \pm 2,5$ балл, $p < 0,05$; 2г - $24,2 \pm 2,8$ балл, $p < 0,05$; 3г - $21,01 \pm 2,3$ балл; $p < 0,01$). Шу билан бирга, пролактин даражаси 45 нг/мл ёки ундан юқори бўлган 3-гуруҳдаги беморларда яққол когнитив бузилишлар кузатилди.

Кейинчалик, биз Каберголин ва Цефанорм билан даволанишдан сўнг MMSE тестидан фойдаланган ҳолда ўрганилган беморлар ўртасида сўров ўтказдик

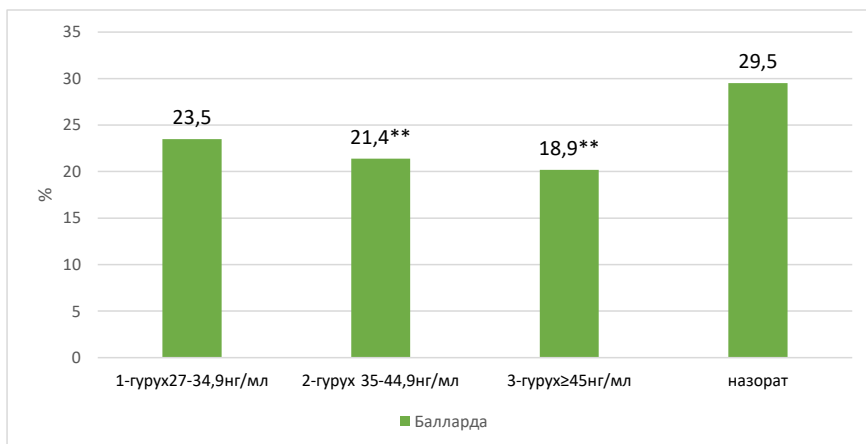
30-жадвал. 6 ойдан кейин даволаниш пайтида ГПРЛнинг оғирлигига қараб беморларда ўртача MMSE тест баллари

№	Гуруҳлар	Дори	Даволанишдан кейинги ўртача баллар	Даволанишдан олдинги ўртача баллар
1	n= 20	каберголин	$27,4 \pm 2,5$	$25,6 \pm 2,5$
	n= 20	цефанорм	$26,2 \pm 2,1^*$	
2	n= 20	каберголин	$26,5 \pm 2,5$	$24,2 \pm 2,8$
	n= 20	цефанорм	$25,4 \pm 3,2$	
3	n= 20	каберголин	$25,8 \pm 2,6^*$	$21,01 \pm 2,3$
	n= 20	цефанорм	$22,5 \pm 2,8$	

эслатма: даволашдан олдинги гуруҳлардаги натижаларга нисбатан фарқларнинг ишончилиги: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$.

30-жадвалдан кўриниб турибдики, дастлабки икки гуруҳда Каберголин (1гр. $27,4 \pm 2,5$ балл, $p < 0,05$; 2гр. $26,5 \pm 2,5$ балл, $p < 0,01$) ва Цефанорм® фитопрепарати (1гр. $26,2 \pm 2,1$ балл, $p < 0,05$; 2гр. $25,4 \pm 3,2$ балл, $p < 0,01$). Ҳолбуки, 3-гуруҳ беморларида когнитив функциянинг яхшиланиши фақат Каберголин фонида қайд этилади ($25,8 \pm 2,6$, $p < 0,01$). Кейинчалик, биз каберголин ва Цефанорм® препаратлари билан даволашдан сўнг тест, Монреал шкаласи ёрдамида ўрганилаётган беморлар ўртасида сўров ўтказдик

Расм 31. Даволанишдан олдин ГПРЛнинг даражасига қараб, Монреал шкаласи ёрдамида сўров натижалари.



эслатма: * - фаркларнинг ишончилиги, * - $p < 0.05$; ** - $p < 0.01$.

31- расмдан кўриниб турибдики, биз 1 ва 2 - гуруҳлардаги беморларда ўртача когнитив бузилишларни аниқладик (1г. - $23,5 \pm 1,9$ балл, $p < 0,01$; 2г. - $21,4 \pm 2,5$ балл, $p < 0,01$), 3-гуруҳда еса когнитив бузилишлар чуқур формаси аниқланган ($18,9 \pm 2,6$ балл; $p < 0,001$). Даволанишдан 6 ой ўтгач, қуйидаги натижалар олинди (32-жадвал.)

Жадвал 32. 6 ойдан кейин даволаниш пайтида тадқиқот гуруҳларидаги беморларда Монреал шкаласи тест балларининг ўртача қийматлари

Гуруҳлар	Дори	Даволанишдан кейинги ўртача баллар	Даволанишдан олдинги ўртача баллар
1	n= 20 Каберголин	$29,1 \pm 1,4^*$	$23,5 \pm 1,9$
	n= 20 Цефанорм	$28,8 \pm 1,6^*$	
2	n= 20 Каберголин	$27,6 \pm 2,8$	$21,4 \pm 2,5$
	n= 20 Цефанорм	$26,5 \pm 1,8^{**}$	
3	n= 20 Каберголин	$25,8 \pm 2,5^{**}$	$18,9 \pm 2,6$
	n= 20 Цефанорм	$20,2 \pm 2,4$	

Эслатма: даволашдан олдинги гуруҳлардаги натижаларга нисбатан фаркларнинг ишончилиги: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$.

Олинган натижаларга кўра, Каберголин ва Цефанорм® препаратлари билан даволаш фонида беморларнинг когнитив функциясининг сезиларли яхшиланиши қайд етилган. Шу билан бирга, Каберголин билан даволаш фонида биз ўртача балларнинг ишончли ўсишини аниқладик ва бу барча 3 гуруҳда (1гр. $29,1 \pm 1,4$ балл, $p < 0,05$; 2гр. $27,6 \pm 2,8$ балл, $p < 0,01$; 3 гр. $25,8 \pm 2,5$ балл; $p < 0,001$). Цефанорм препаратини қўллаш 1 ва 2 гуруҳларда (1гр. $28,8 \pm 1,6$ балл, $p < 0,05$; 2гр. $26,5 \pm 1,8$ балл, $p < 0,01$), 3 гуруҳда ўртача балларнинг ишончли ўсиши аниқланмаган ($20,2 \pm 2,4$ балл).

Таққосланган гуруҳларда даволанишдан олдин ва кейин сўровномалар кўрсаткичлари динамикасини таҳлил қилиш асосида биз ГПРЛ аёлларда

когнитив функция ҳолатига салбий таъсир қилади деган хулосага келдик. Икки гуруҳни даволаш шуни кўрсатдики, Каберголин ва Цефанорм® таъсири остида ПРЛнинг пасайиши когнитив функцияга самарали таъсир кўрсатди, ammo Каберголин билан даволанган беморларда сезиларли даражада яхшиланиш кузатилди.

Шундай қилиб, Каберголин ва Цефанорм® дориларининг таъсирини қиёсий ўрганишимиз текширилган беморларда липид спектри ва углевод алмашинувида сезиларли яхшиланишни кўрсатди, бу эса ўз навбатида атерогенлик коэффициенти ва НОМА индексининг пасайишига олиб келади. Даволаш пайтида функционал ГПРЛ билан оғриган беморларда ПРЛ даражасининг пасайиши ҳам когнитив функцияларга фойдали таъсир кўрсатди. Шу билан бирга, Каберголиндан фойдаланиш бизга барча 3 гуруҳда ўрганилган параметрларнинг сезиларли яхшиланишини кўрсатди, ҳолбуки Цефанорм®нинг самарадорлиги ПРЛнинг бошланғич даражасига боғлиқ эди ва аниқ эффект ГПРЛ (3-гр.даги) 45 нг/мл ёки ундан кўп булган гуруҳда етарли клиник яхшиланишни таъминламади. Юқоридагиларга асосланиб, функционал ГПРЛни кондаги ПРЛ микдони 45 нг/млдан паст булган беморларда самарали эффектни Цефанорм®дан фойдаланишда яққол намоён булди.



Расм - 5. фГПРЛ билан касалланган беморларни бошқариш ва даволаш учун модификацияланган алгоритм

ХУЛОСА

Фалсафа фанлари доктори (PhD) илмий даражасини олиш учун "Гиперпролактинемияда метаболик ва нейрокогнитив узгаришлар диагностикаси ва даволаш" мавзусидаги диссертация иши юзасидан олиб борилган тадқиқотлар асосида қуйидаги хулосалар чиқарилди:

1. 850 нафар бемор аёлда гиперпролактинемия ҳолатларини таҳлил қилиш натижасида ўсимтаси бўлмаган гиперпролактинемия ҳолати (ГПРЛ) кўпроқ учрайди (66%, n=561) ва ўсимтаси гиперпролактинемияга нисбатан (34%, n=289) устунлик қилади. Ўсимтаси ГПРЛ пролактинома (8%, n=75), соматотропинома (1,3%, n=11), маммосоматотропинома (1,2%, n=10), нофаол аденомалар (21,9%, n=181) ва хиазмал-селляр соҳадаги бошқа тузилмалар (3,6%, n=12) дан таркиб топган. Ўсимтасиз ГПРЛнинг асосий сабаблари: тухумдонлар поликистоз (28,3%), бўш турк эгари синдроми (18,3%), гипотиреоз (17,4%), бачадон ва тухумдон эндометриози (8,5%), дори воситалари (7,8%), сурункали буйрақусти беши етишмовчилиги (6,7%), жигар касалликлари (6,2%), узок муддатли (4,9%).

2. Функционал ГПРЛ клиник манзараси ноаниқ симптомларга бой бўлиб, диагностикада қийинчиликлар туғдиради. У семизлик (75%), артериал гипертензия (39%) ва унга ҳамроҳ ўнг қоринча гипертрофияси (46,5%), уйқуда нафас тўхташи (27,5%), уйқусизлик (19%), депрессия (50%) ва апатия (29%) билан тез-тез учрайди. Шу билан бирга, ГПРЛнинг специфик белгилари – ҳайз циклининг бузилиши (43,5%), либидонинг пасайиши (57,5%) ва галакторея (26,5%) нисбатан камроқ учрайди.

3. Функционал ГПРЛ ҳолатларнинг 91,6% да метаболик бузилишлар билан боғлиқ. Ортикча вазн 92% беморда учраб, уларнинг 17% ортикча вазнли, 60% семизлик I даража, 15% эса семизлик II даражага эга. Пролактин даражаси бел айланаси ($r=0,415$), сон айланаси ($r=0,425$, $p<0,001$) ва тана массаси ($r=0,625$, $p<0,001$) билан мусбат корреляцияга эга. ГПРЛ давомийлиги қондаги глюкоза даражаси ($r=0,395$, $p<0,001$) билан боғлиқ. Углевод алмашинуви бузилишлари 40,5% ҳолатда кузатилган (n=81): очлик гликемиясининг бузилиши – 24% (n=48), глюкозага толерантликнинг бузилиши – 11% (n=22), янгидан аниқланган қандли диабет – 5,5% (n=11).

4. Функционал ГПРЛ, ортикча вазн ва семизлик билан боғлиқ ҳолатларда умумий холестерин (1-группа: $5,4\pm 0,4$ ммоль/л, $p<0,05$; 2-группа: $5,6\pm 0,3$ ммоль/л, $p<0,05$) ва триглицеридлар (1-группа: $3,8\pm 0,3$ ммоль/л, $p<0,001$; 2-группа: $3,1\pm 0,6$ ммоль/л, $p<0,001$) ошган. ПРЛ даражаси умумий холестерин ($r=0,329$, $p<0,01$) ва НОМА индекси ($r=0,473$, $p<0,001$) билан корреляцияга эга, бу инсулинрезистентлик мавжудлигини кўрсатади.

5. Репродуктив ёшдаги функционал ГПРЛга эга аёлларнинг 64,2% да когнитив бузилишлар аниқланган: диққат эътиборини бузилиши (51,2%), депрессия (50%), апатия (29%), уйқусизлик (19%). MMSE шкаласи бўйича когнитив бузилишлар: 1-группа – $26,5\pm 2,8$ балл; 2-группа – $25,4\pm 3,1$ балл; 3-группа – $22,6\pm 1,9$ балл ($p<0,001$). Асосий бузилишлар: кўриш хотираси

(64,2%), диққатни жамлаш (51,5%), ПРЛ ≥ 45 нг/мл даражасида кўпроқ намоён бўлган. ГПРЛ давомийлиги ва когнитив бузилишлар ўртасида тескари корреляция мавжуд (Монреаль шкаласи: $r=-0,76$, $p<0,001$; MMSE: $r=-0,72$, $p<0,001$).

6. ГПРЛнинг 3-4 йилдан ортиқ давом этиши когнитив бузилишларни кучайтиради: ўртача ўзгаришлар (2-группа: $23,4 \pm 2,8$ балл, $p<0,05$) → аниқ бузилишлар (3-группа: $19,6 \pm 2,1$ балл, $p<0,001$). ГПРЛ давомийлиги ва МРТ натижалари ўртасида корреляция мавжуд ($r=0,47$, $p<0,001$), бу эса мия атрофияси ва мия қоринчаларининг кенгайиши билан боғлиқ.

7. Каберголин ва Цефанорм® самарадорлигининг таққослаш натижаларига кўра, ҳар иккала дори воситаси ПРЛ даражасини пасайтириб, Ҳайз циклининг бузилиши, либидо, лакторея каби симптомларни яхшилашда ва метаболик кўрсаткичлар (атерогенлик коэффициенти, НОМА индекси) ҳамда когнитив функциялар яхшиланишида самарали эканлиги аниқланди. Бу эса гиперпролактинемия ва когнитив бузилишлар ўртасидаги патогенетик боғлиқликни тасдиқлайди .

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.04/01.04.2023.Tib.161.01 ПО ПРИСУЖДЕНИЮ
НАУЧНОЙ СТЕПЕНИ ПРИ РЕСПУБЛИКАНСКОМ
СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОМ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОМ
МЕДИЦИНСКОМ ЦЕНТРЕ ЭНДОКРИНОЛОГИИ ИМЕНИ
АКАДЕМИКА Ё.Х ТУРАКУЛОВА
РЕСПУБЛИКАНСКИЙ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ НАУЧНО-
ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЦЕНТР ЭНДОКРИНОЛОГИИ
ИМЕНИ АКАДЕМИКА Ё.Х ТУРАКУЛОВА**

ХАЛИМОВА НАРГИЗА ЮСУФОВНА

**ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ И
НЕЙРОКОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ ПРИ
ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИИ**

14.00.03 – Эндокринология

**АВТОРЕФЕРАТ
диссертации доктора философии (PhD) по медицинским наукам**

ТАШКЕНТ–2025

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.04/01.04.2023.Tib.161.01 ПО
ПРИСУЖДЕНИЮ НАУЧНОЙ СТЕПЕНИ ПРИ
РЕСПУБЛИКАНСКОМ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОМ НАУЧНО-
ПРАКТИЧЕСКОМ МЕДИЦИНСКОМ ЦЕНТРЕ
ЭНДОКРИНОЛОГИИ ИМЕНИ АКАДЕМИКА Ё.Х ТУРАКУЛОВА**

**РЕСПУБЛИКАНСКИЙ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ НАУЧНО-
ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЦЕНТР ЭНДОКРИНОЛОГИИ
ИМЕНИ АКАДЕМИКА Ё.Х ТУРАКУЛОВА**

ХАЛИМОВА НАРГИЗА ЮСУФОВНА
**ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ И
НЕЙРОКОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ ПРИ
ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИИ**

14.00.03 – Эндокринология

**АВТОРЕФЕРАТ
ДИССЕРТАЦИИ ДОКТОРА ФИЛОСОФИИ (PHD) ПО
МЕДИЦИНСКИМ НАУКАМ**

ТАШКЕНТ–2025

Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Министерстве высшего образования, науки и инноваций Республики Узбекистан за № В2022.1.PhD/Tib2384

Докторская диссертация выполнена в Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре эндокринологии имени Ё.Х. Туракулова.

Автореферат диссертации на трёх языках (узбекском, русском, английском (резюме)) размещен на веб-странице Ученого Совета (www.endomarkaz.uz) и на информационно-образовательном портале «ZiyoNet» (www.ziynet.uz).

Научный руководитель: Холикова Адлия Амануллаевна
доктор медицинских наук

Официальные оппоненты: Нажмутдинова Дилором Камардиновна доктор медицинских наук, профессор, зав. Кафедры «Внутренние болезни №2 и Эндокринологии»
Джураева Азиза Шахзадэевна доцент кафедры «Эндокринология» Центра развития профессиональной квалификации медицинских работников, К.м.н.

Ведущая организация: Ташкентский Педиатрический Медицинский институт

Защита диссертации состоится « ____ » _____ 2024 года в ____ часов на заседании Научного Совета DSc.04/01.04.2023.Tib.161.01 при Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре эндокринологии имени академика Ё.Х. Туракулова. (Адрес: 100125, г.Ташкент, Мирзо Улугбекский район, ул. Мирзо Улугбек, дом 56. Тел/факс: (+99871) 262-27-02, e-mail: info@endomarkaz.uz).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра эндокринологии имени академика Ё.Х. Туракулова (зарегистрирована за № ____). (Адрес: 100125, г.Ташкент, Мирзо Улугбекский район, ул. Мирзо Улугбек, дом 56. Тел/факс: (+99871) 262-27-02, e-mail: info@endomarkaz.uz).

Автореферат диссертации разослан « ____ » _____ 2024 года.

(протокол реестра под номером ____ от « ____ » _____ 2024 г.

Халимова З.Ю.

Председатель Научного совета по присуждению научных степеней, доктор медицинских наук, профессор

У.А. Мирсаидова

Ученый секретарь Научного совета по присуждению научных степеней, кандидат медицинских наук

Г.А. Алимухамедова

Председатель семинара при Ученом совете по присуждению научных степеней, доктор медицинских наук

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. В мире гиперпролактинемия (ГПРЛ) является одной из наиболее распространенных проблем в клинической эндокринологии. Распространенность гиперпролактинемии была тщательно изучена в определенных группах населения, таких как пациенты с гипотиреозом, принимающие нейролептики, пациенты с бесплодием и здоровые женщины в менопаузе. В нашей диссертации мы изучали диагностические и терапевтические свойства гиперпролактинемии (ГПРЛ), особенно ее связь с метаболическими нарушениями и влияние на нейрокогнитивные функции. Клинические данные свидетельствуют о том, что высокий уровень пролактина связан с усилением метаболических нарушений, таких как ожирение и дислипидемия, непереносимость глюкозы и снижение чувствительности к инсулину, и когда уровень пролактина нормализуется с помощью агонистов дофамина, большинство этих нарушений устраняются. Клинические данные показывают связь высоких уровней пролактина с повышенной распространенностью ожирения и метаболических нарушений, таких как дислипидемия, непереносимость глюкозы и резистентность к инсулину, и многие из этих нарушений улучшаются при нормализации уровня пролактина с помощью агонистов дофамина. Патологическая гиперпролактинемия оказывает сильное влияние на бурую жировую ткань, снижает термогенетические маркеры и приводит к закупорке и побелению тканей. Кроме того, пролактин в патологически высоких уровнях трансформирует липогенные маркеры в подкожной белой жировой ткани и усиливает непереносимость глюкозы из-за высоконасыщенных жиров.

На сегодняшний день в мире проводится ряд целенаправленных исследований, посвященных сахарному диабету, метаболическому синдрому, избыточному весу и, следовательно, происхождению нервных и когнитивных расстройств, которые развиваются на фоне этих заболеваний. По поводу гиперпролактинемии и связанные с ней нарушения углеводного и липидного обмена проделано очень много исследований учеными центральной Европы такими как Англия, Неапольский университет, ученые Швеции и Нидерланды (Rosa Rirchio, Annamariya Colao, renata Auriemma); А так же ученые из Китая (Yao S, Song J, Gao J, Lin P, Yang M, Zahid KR, Yan Y, Cao C) и Японии из японского национального университета Nagano M, Kelly PA, Kondo T, Banno H, Okunomiya T, Amino Y, Endo K, Nakakura A делали большой рывок в области гипо- и гиперпролактинемии.

В нашей стране осуществляются определенные меры, направленные на развитие сферы здравоохранения, адаптацию медицинской системы к мировым стандартам, в том числе совершенствование научно-исследовательской деятельности в области эндокринологии и повышение

научного потенциала работников в этой сфере. В этом отношении в соответствии с семью приоритетными направлениями стратегии развития Нового Узбекистана на 2022-2026 годы определены задачи по повышению уровня медицинского обслуживания населения на новый уровень, такие как «...улучшение качества квалифицированного обслуживания населения в системе первичной медицинской помощи...». Исходя из этих задач, целесообразно проводить исследования по повышению качества социального и медицинского обслуживания населения республики, а также по совершенствованию профилактических мер против развития заболеваний среди населения, нуждающегося в государственной защите.

Указ Президента Республики Узбекистан от 28 января 2022 года УП-60 «О стратегии развития Нового Узбекистана на 2022-2026 годы», Указы УП-5590 от 7 декабря 2018 года «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан», Постановление ПП-102 от 26 января 2022 года «О мерах по совершенствованию и расширению службы эндокринологии», Данное диссертационное исследование в определенной степени служит для реализации задач, установленных в решениях ПП-5124 от 25 мая 2021 года «О дополнительных мерах по комплексному развитию сферы здравоохранения» и других нормативно-правовых актов, относящихся к данной деятельности.

Соответствие исследования с приоритетными направлениями развития науки и технологий Республики Узбекистан. Это исследование выполнено в соответствии с приоритетными направлениями развития науки и технологий Республики Узбекистан «Медицина и фармакология», согласно разделу VI стратегии национального развития.

Степень изученности проблемы. Одним из многофункциональных гормонов гипофиза, участвующим в лактации, репродукции, метаболизме, иммунной регуляции является - пролактин (ПРЛ). Физиологическая гиперпролактинемия (ГПРЛ) наблюдается при беременности, кормлении грудью, физической активности и стрессе. Накопленные экспериментальные данные свидетельствуют о том, что пролактин в нормальных значениях может стимулировать пролиферацию бета-клеток, улучшать секрецию и чувствительность к инсулину. Он также функционирует как адипокин для регуляции адипогенеза, липидного обмена и воспаления.

По данным различных исследований, на сегодняшний день выявлена положительная связь между такими метаболическими параметрами, как артериальная гипертензия, увеличение окружности талии, жёсткость аорты, смертность и патологически высокие уровни пролактина в сыворотке крови. Между тем, другие исследования показали обратную связь между уровнями пролактина (ПРЛ) в сыворотке и метаболическими параметрами, такими как сердечно-сосудистые события, ремоделирование миокарда диабет, метаболический синдром, индекс НОМА и дислипидемия. Следовательно, связь между уровнями ПРЛ в

сыворотке и показателями метаболизма при ГПРЛ требует дальнейшей оценки.

В Республике Узбекистан проблема гиперпролактинемии у женщин фертильного возраста была изучена в исследованиях проф. Халимовой З.Ю., д.м.н. Насыровой Х.К., д.м.н. Холиковой А.О., Сафаровой М.С. и др. при аденомах гипофиза различного генеза в научно-исследовательском институте им. академика Ё.Х. Туракулова, а так же в исследовании Гозиева Ш.С. «ГПРЛ у женщин климактерического возраста», в работе Адхамовой Н.П. «Клинико-генетические параллели гиперпролактинемии у женщин фертильного возраста» под руководством проф. Нажмутдиновой Д.К., а также в работе Янгибаевой Д.Т. «Современные представления о гиперпролактинемии у женщин репродуктивного возраста» (2016г) при Ташкентском Медицинском Академии. Вместе с тем, влияние гиперпролактинемии на метаболические и нейрокогнитивные функции у женщин до сих пор не было изучено.

Все вышеуказанное послужило причиной для проведения настоящего исследования.

Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ, научно-исследовательского учреждения, где выполнена диссертация. Диссертация выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ Республиканского Специализированного Научно-Практического Медицинского Центра Эндокринологии имени академика Ё.Х. Туракулова Министерства Здравоохранения Республики Узбекистан.

Цель исследования:

оценка состояния метаболического гомеостаза и нейрокогнитивных функций у женщин с неопухолевыми формами гиперпролактинемии, оптимизация методов их лечения

Задачи исследования:

- Изучить структуру неопухолевого ГПРЛ и ее метаболические эффекты (антропометрия, глюкоза, гликированный гемоглобин, инсулин, индекс НОМА, липидный спектр) у пациенток с ГПРЛ с учетом ее продолжительности;
- Изучить взаимосвязь развития метаболических изменений со степенью выраженности ГПРЛ;
- Оценить состояние нейрокогнитивных функций (с использованием шкал MMSE и Монреальская шкала оценки нейрокогнитивной функции) у пациенток с гиперпролактинемией в зависимости от ее степени и продолжительности;
- Выполнить анализ сравнительного и комплексного влияния препаратов Каберголин и фитопрепарата на основе экстракта плодов прутняка (Цефанорм®) на ГПРЛ, показатели метаболического обмена и нейрокогнитивных функций у женщин с ГПРЛ;

- Разработать алгоритм диагностики и лечения пациенток с функциональной гиперпролактинемией (ФГПРЛ).

Объектом исследования Мы осмотрели 850 пациенток фертильного возраста от 18 до 48 лет с гиперпролактинемией, и для своей работы отобрали 200 пациенток с функциональной ГПРЛ.

Предмет исследования: Сбор анамнеза, объективный осмотр, антропометрические данные, рост, вес, ОТ, ОБ, ИМТ, сыворотка крови для выполнения лабораторной диагностики: гормональные исследования: ПРЛ, Тестостерон, 17-ОП, ТТГ, Т4 свободный, антитела к ТПО; полный углеводный и липидный спектр крови. Применение иммунохемилюминисцентного анализа (ИХЛА) для определения гормональных показателей. Инструментальные методы диагностики: УЗИ м/железы, щ/железы, я/матки, печени, измерение пульса, АД, ЭКГ.

Методы исследований. В диссертации применены клинико-биохимические методы исследования, гормональные исследования (сыворотки крови, мочи), функциональные тесты, инструментальные и статистические методики, а также оценка качества жизни больных с помощью различных международных вопросников.

Научная новизна заключается в следующем:

- В данной работе впервые комплексно рассматриваются механизмы влияния пролактина на метаболические процессы и когнитивную функцию.
- Впервые была установлена взаимосвязь между длительностью гиперпролактинемии, степенью её выраженности и развитием метаболических нарушений у пациенток с функциональной гиперпролактинемией, что расширяет существующие знания о роли пролактина в регуляции метаболизма углеводов и липидов и может служить основой для разработки новых подходов к лечению метаболических нарушений.
- Выявлена связь между нейрокогнитивными нарушениями и продолжительностью гиперпролактинемии у пациенток с функциональной гиперпролактинемией, что открывает новые перспективы в изучении механизмов когнитивных расстройств и их коррекции.
- Доказана эффективность фитопрепарата на основе экстракта плодов прутняка - «Цефанорм®» на показатели метаболического обмена и нейрокогнитивные функции у женщин с функциональной гиперпролактинемией.
- На основе предложения удобного метода оценки уровня нейрокогнитивных расстройств с помощью международных опросников MMSE и Монреальской шкалы разработан алгоритм диагностики и лечения пациентов с функциональной гиперпролактинемией.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

- изучены гормональные показатели при фГПРЛ
- определены структура заболевания ГПРЛ и при фГПРЛ
- рекомендованы методы ранней диагностики углеводных и метаболических нарушений, а так же когнитивного характера в зависимости от выраженности и длительности заболевания у пациенток с фГПРЛ
- разработаны прогностические параметры развития МС и когнитивных нарушений при фГПРЛ
- предложен удобный вариант оценки степени нейрокогнитивных нарушений с использованием международных опросников MMSE и Монреальской шкалы у женщин с фГПРЛ
- разработан алгоритм диагностики и лечения фГПРЛ.

Достоверность результатов исследования. Достоверность результатов исследования подтверждается результатами объективных клинических и лабораторно-инструментальных методов исследования; точность полученных результатов статистических методов исследования и заключения основаны на сравнительном опыте международных и региональных исследований. Полученные результаты основываются на сопоставлении с данными зарубежными и отечественными исследований; заключение, полученные результаты были подтверждены полномочными структурами.

Научная и практическая значимость результатов:

Научная значимость результатов исследования заключается в том, что впервые комплексно рассматриваются механизмы влияния пролактина на метаболические процессы и когнитивную функцию, установлена взаимосвязь между длительностью гиперпролактинемии, степенью её выраженности и развитием метаболических нарушений у пациенток с функциональной гиперпролактинемией.

Практическая значимость наших исследований в том, что была разработана схема использования фитопрепарата на основе экстракта плодов прутняка - «Цефанорм®» и создан алгоритм диагностики и лечения неопухолевых форм ГПРЛ, что позволяет своевременно выявлять и корректировать это состояние, предотвращая развитие метаболических и когнитивных нарушений. Полученные результаты могут быть использованы для улучшения лечебных стратегий при метаболических синдромах, связанных с высоким уровнем пролактина. Рекомендации по лечению и профилактике когнитивных расстройств у пациентов с гиперпролактинемией могут быть внедрены в клиническую практику, что улучшит качество жизни пациентов. Исследование способствует повышению осведомленности медицинских специалистов о роли пролактина в регуляции метаболических процессов и когнитивных функций, что может привести к более комплексному подходу к лечению пациентов.

Теоретическая значимость исследований в том, что впервые была показана корреляционная связь между уровнем пролактина, длительностью гиперпролактинемии и развитием дислипидемии, ожирения, а также степенью нарушений нейрокогнитивных функций (память, ориентация, чтение, письмо, мышление) у пациенток с фГПРЛ.

Внедрение результатов исследования:

На основе полученных научных результатов и оценки состояния метаболического гомеостаза, а так же нейрокогнитивных нарушений у женщин с гиперпролактинемией без опухоли, была предложена оптимизация методов их лечения:

Первая научная новизна: на основе оценки механизмов воздействия пролактина на метаболические процессы и когнитивную деятельность выявлена зависимость между продолжительностью гиперпролактинемии, ее степенью тяжести и развитием метаболических заболеваний у пациентов с функциональной гиперпролактинемией: Утвержденная 25 декабря 2023 года Приказом № 45 Министерства здравоохранения методическая рекомендация под названием «Оценка нейрокогнитивных нарушений у женщин с функциональной гиперпролактинемией с помощью шкалы MMSE и Монреальской когнитивной шкалы MoCA» внедрено в содержание. Настоящее предложение внедрено в практику на основе приказов от 20.04.2024 года за номером 22 по Самаркандскому филиалу РСНПМЦЭ имени Академика Ё.Х. Туракулова и за номером 85-Т от 20.04.2024 года по Кашкадарьинскому филиалу (Заключение Научно-технического совета при Министерстве здравоохранения от 25 сентября 2024 года, номер 6). Социальная эффективность: всестороннее изучение влияния пролактина на метаболические и нейрокогнитивные процессы объясняется тем, что это помогает более эффективно оценить патогенез осложнений при ГПРЛ. Экономическая эффективность: бюджет в размере 5,5-6,5 миллиона сумов, который тратится на лечение этого заболевания в стационарных условиях, позволяет предотвратить развитие нейрокогнитивных нарушений за счет своевременной оценки углеводного, липидного обменов и нейрокогнитивных функций у пациентов с ГПРЛ с ранним выявлением функциональных нарушений центральной нервной системы.

Вторая научная новизна: выявлена связь между нейрокогнитивными расстройствами, механизмами их коррекции и продолжительностью гиперпролактинемии у пациентов с функциональной гиперпролактинемией. Предложения были утверждены Министерством здравоохранения 25 декабря 2023 года за № 45 в методических рекомендациях "Значение оценки нейрокогнитивных заболеваний у женщин с функциональной гиперпролактинемией с помощью шкалы MMSE и Монреальской когнитивной шкалы MoCA Данное предложение вводится в практику в филиале Самарканда РСНПМЦЭ имени Академика Ё.Х. Туракулова согласно приказам номер 22 от 20,04.2024 года и номер 85-Т от 20.04.2024 года филиала Кашкадарьи (заключение Научно-

технического совета при Министерстве здравоохранения от 25 сентября 2024 года, номер 6). Социальная эффективность: всестороннее исследование влияния пролактина на метаболические и нейрокогнитивные процессы объясняется тем, что это способствует более эффективной оценке патогенеза осложнений при ГПРЛ.

Экономическая эффективность: бюджет в 5,5-6,5 миллионов сум, затрачиваемый на лечение данного заболевания в стационарных условиях, позволяет экономить за счет раннего выявления функциональных нарушений центральной нервной системы у пациентов с ГПРЛ путем своевременной оценки обмена углеводов, липидов и нейрокогнитивных функций, что предотвращает развитие нейрокогнитивных нарушений.

Третья научная новизна: предложения по доказанной эффективности препарата Каберголин в отношении метаболических и нейрокогнитивных функций у женщин с функциональной гиперпролактинемией и фитопрепарата "Цефанорм®" на основе экстракта плодов прутняка, Предложения были утверждены Министерством здравоохранения 25 декабря 2023 года за № 45 в методических рекомендациях "Значение оценки нейрокогнитивных заболеваний у женщин с функциональной гиперпролактинемией с помощью шкалы MMSE и Монреальской когнитивной шкалы MoCA Данное предложение вводится в практику в филиале Самарканда РСНПМЦЭ имени Академика Ё.Х. Туракулова согласно приказам номер 22 от 20.04.2024 года и номер 85-Т от 20.04.2024 года филиала Кашкадарьи (заключение Научно-технического совета при Министерстве здравоохранения от 25 сентября 2024 года, номер 6). Социальная эффективность: всестороннее изучение влияния пролактина на метаболические и нейрокогнитивные процессы объясняется тем, что оно помогло более эффективно оценить патогенез осложнений при ГПРЛ. Экономическая эффективность: бюджет в размере 5,5-6,5 млн. сумов, потраченный на лечение данного заболевания в стационарных условиях, является экономией в результате предотвращения развития нейрокогнитивных осложнений путем выявления функциональных осложнений центральной нервной системы на ранней стадии с своевременной оценкой углеводного, липидного обмена и нейрокогнитивных нарушений у пациентов ГПРЛ;

Четвертая научная новизна: предложения по разработке алгоритма диагностики и лечения заболевания на основе оценки уровня нейрокогнитивного расстройства с использованием международных опросов MMSE и Монреальской шкалы у женщин с функциональной гиперпролактинемией, Предложения были утверждены Министерством здравоохранения 25 декабря 2023 года за № 45 в методических рекомендациях "Значение оценки нейрокогнитивных заболеваний у женщин с функциональной гиперпролактинемией с помощью шкалы MMSE и Монреальской когнитивной шкалы MoCA Данное предложение вводится в практику в филиале Самарканда РСНПМЦЭ имени Академика Ё.Х. Туракулова согласно приказам номер 22 от 20.04.2024 года и номер

85-Г от 20.04.2024 года филиала Кашкадарьи (заключение Научно-технического совета при Министерстве здравоохранения от 25 сентября 2024 года, номер 6). Социальная эффективность: всестороннее изучение влияния пролактина на метаболические и нейрокогнитивные процессы объясняется тем, что оно помогло более эффективно оценить патогенез осложнений при ГПРЛ Экономическая эффективность: бюджет в размере 5,5-6,5 млн. сумов, потраченный на лечение этого заболевания в стационарных условиях, является экономией у пациентов с ГПРЛ в результате предотвращения развития осложнений со стороны нервной системы путем выявления функциональных осложнений со стороны центральной нервной системы на ранней стадии при своевременной оценке углеводного, липидного обмена и нейрокогнитивных нарушений. Исследование показало, что методические рекомендации "тест MMSE и Монреальская шкала когнитивных нарушений для повышения эффективности лечения женщин с ГПРЛ подтвердили важность оценки нейрокогнитивных нарушений у женщин с фГПРЛ". (Сводка № 6 Министерства здравоохранения Республики Узбекистан от 09 сентября 2024 года).

Внедрение результатов исследования. По результатам исследования с целью повышения эффективности лечения женщин с функциональной ГПРЛ были утверждены методические рекомендации «**Значение оценки нейро-когнитивных нарушений у женщин с функциональной гиперпролактинемией с помощью шкалы MMSE и Монреальской когнитивной шкалы MoCA**».(Заключение Министерства Здравоохранения Республики Узбекистан №6 от 09 сентября 2024 года)

Результаты, полученные в научно-исследовательской работе внедрены и применяются в медицинской практике здравоохранения, РСНПМЦ Эндокринологии им. акад. Ё.Х. Туракулова МЗ РУз и включая филиалы РСНПМЦЭ в Самарканде и Кашкадарье. О чем свидетельствуют протоколы, акты, отчеты по внедрению от 10.05.2024г. Самарканд(20 пациентов) подписанное и заверенное глав.врачом, заведующим диспансера, курирующим врачом Самаркандского филиала РСНПМЦЭ; от 01.05.2024. Карши(20 пациентов)подписанное и заверенное глав.врачом, заведующим эндокринологическим отделением, курирующим врачом. Практическая реализация полученных научных результатов позволила выполнить исследования и создать эффективную систему оценки качества жизни женщин с функциональной гиперпролактинемией в медицинских учреждениях.

Апробация результатов исследования. Результаты данного исследования были обсуждены на 2 международных и на 2 республиканских научно-практических конференциях.

Публикация результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 15 научных работ, из них: 5 журнальных статей, в том числе 3 в республиканских и 2 в зарубежных журналах,

рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов докторских диссертаций, а также 1 методические рекомендации, 5 тезисов (местно - 3, в дальнем зарубежье - 2).

Структура и объем диссертации: Диссертация напечатана на 110 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, материала и методов исследований, 5-х глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы и 2х приложений.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во **введении** к диссертационной работе обоснована актуальность и востребованность темы исследования, описаны цели и задачи, объект и предметы исследования, указано соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий Республики Узбекистан, изложена научная новизна и практические результаты исследования, обоснована достоверность полученных результатов, раскрыта их научная и практическая значимость, приведены сведения о внедрении результатов исследования в практику, результатах апробации работы, опубликованных работах и структуре диссертации. Обзор литературы сделан на основании литературных источников, монографий и научных статей, опубликованных преимущественно в течении последних 10 лет. Большая часть источников являются публикациями из дальнего зарубежья в количестве 156, и ближнего зарубежья в количестве 25.

Первая глава диссертации « **Современное изучение представления о гиперпролактинемии у женщин и физиологическая роль пролактина у женщин**» посвящена изучению современной литературы по гиперпролактинемии, где нами подробно рассмотрели структуру гиперпролактинемии, механизмы развития, связь с углеводным обменом и метаболическими нарушениями, а также влияние на когнитивные функции, эпидемиологические аспекты, существующие сложности в лечении данного заболевания, особенности течения и изменения гомеостаза исходя от выраженности и длительности фГПРЛ, а также имеющиеся данные о связи развития метаболического синдрома и когнитивного нарушения исключительно у пациенток с неопухолевым генезом .

Во **второй** главе диссертации **речь идет о характеристике клинического материала и методов исследования**, приведены основные клиничко- анамнестические характеристики исследуемых групп, представлены дизайн и организация исследования, характеристика клинического материала и описание основных клинических, инструментальных, лабораторных, и статистических методов исследования, а также ведение международного опросника по шкале

когнитивного нарушения MMSE и Монреальской когнитивной шкале (MoCA)

На 1 этапе исследования, были осмотрены 850 женщин, у которых на основании проведенных клинико-гормональных исследований была установлена ГПРЛ. Возраст женщин колебался от 18 до 48 лет, средний возраст составил $33,5 \pm 13,6$ лет. Из 850 женщин у 561 была выявлена функциональная ГПРЛ. Далее из 561 пациенток были отобраны 200, которые соответствовали в критерии включения в наше исследование. В группе пациенток 92% имели избыточный вес или ожирение, а 40% выявлено нарушение углеводного обмена, расстройства нервной системы.

Согласно поставленным задачам, в исследование нами были включены пациентки, имеющие неопухолевые формы ГПРЛ. При этом, критериями включения были: женщины с функциональной ГПРЛ; нормальная или с правильной остротой зрения без полевого дефекта: возраст от 18 до 48 лет.

Критериями исключения являлись пролактиномы, пациенты имевшие в анамнезе краниотомию или лучевую терапию; имели неврологические или психические расстройства; в анамнезе: прием препаратов: седативные, противозачаточные средства, противорвотные средства в течение последних 3-х месяцев или злоупотребление алкоголем; гипотиреоз и другие заболевания щитовидной железы, ХНН, АКТГ зависимый СИК или если имели другие заболевания или осложнения, которые могли повлиять на когнитивную функцию.

Группу контроля составили 20 практически здоровых женщин, средний возраст составил $31,8 \pm 1,7$ лет. В данную группу были включены женщины аналогичного возраста, не имеющие жалоб, заболеваний эндокринной системы и соматическую патологию.

Нами было условно распределены пациентки на 3 группы по уровню ПРЛ, распределение во возрасту на 3 группы исходя ВОЗ 2016года, по длительности фГПРЛ 3 группы и по ИМТ 4 группы

Таблица 1.

Распределение больных по возрасту (по ВОЗ, 2016г) и по группам по уровню ПРЛ

Возраст, лет	1 гр n=61 ПРЛ=27-34,9нг/мл	2 гр n=86 ПРЛ=35-44,9 нг/мл	3 гр n=53 ПРЛ≥45 нг / мл	Всего	Контроль n=20
18 – 29	30 (49,2%)	28 (32,6%)	13 (24,5%)	71 (35,5%)	6 (30%)
30-44	13 (21,3%)	31 (36%)	22 (41,6%)	66 (33%)	7 (35%)
45-59	18 (29,5%)	27 (33,4%)	18 (33,9%)	63 (31,5%)	7 (35%)

60-74	-	-	-	-	-
Всего- 200	61 (30.5%)	86 (43.5%)	53 (26.0%)	200 (100%)	20

Мы выявили что , преобладающее большинство случаев с фГПРЛ приходилось на молодой и средний возраст и составил 68% (137 пациенток).

Уровни ПРЛ у исследуемых женщин варьировали от 27 до 50 нг/мл и в среднем составили 31,4±11,8 нг/мл. Согласно поставленным задачам с учетом данной вариации нами пациентки были условно распределены на следующие группы: 1 группа – от 27-34,9 нг/мл (61 больных); 2 группа – 35-44,9 нг/мл (86 больных); 3 группа – 45 и более нг/мл (53 больных). Группу сравнения составили 20 здоровых женщин соответствующего возраста.

В зависимости от длительности ГПРЛ пациентки условно были разделены на следующие группы:

- 1гр.- 0 -2 года – 39,5 % (79 больных);
- 2гр. - 2-4 года – 36% (72 больных);
- 3 гр.- 4 и более лет- 24,5% (49 больных)

По степени ИМТ пациентки были распределены на 4 подгруппы:

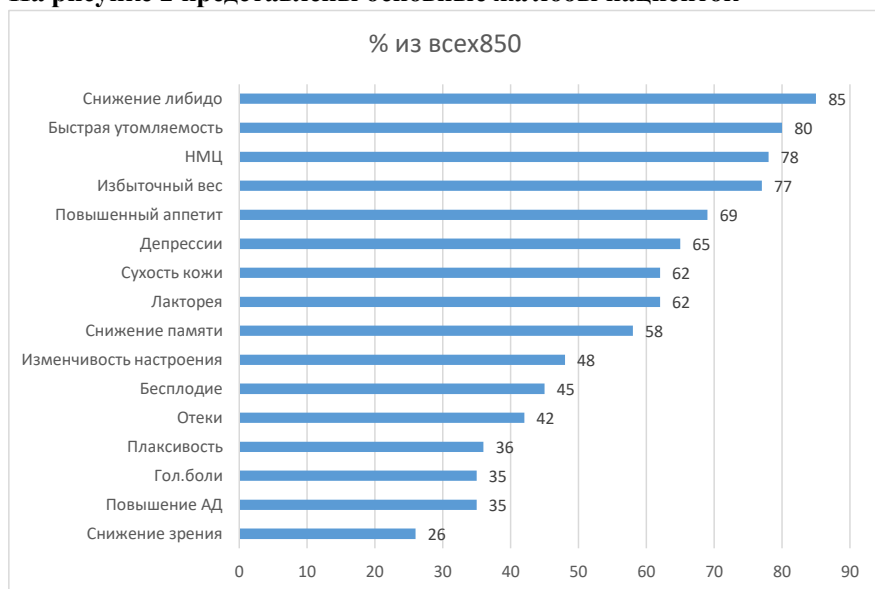
- Нормальная масса тела – 8% (16 больных)
- избыточная масса тела - 17% (34 больных)
- ожирение 1 степени – 60% (120 больных)
- ожирение 2 степени – 15% (30 больных)

Всем обследуемым проводились общеклинические, антропометрические, биохимические, гормональные и инструментальные методы исследования. Кроме того, была выполнена оценка когнитивной функции с помощью специальных международных опросников.

В третьей главе диссертации «**Изучение влияния ГПРЛ на метаболические процессы организма**» нами представлены результаты ретроспективного популяционного исследования, а также исследования клинических, лабораторных и визуализационных характеристик гиперпролактинемии в группе перспективного исследования.

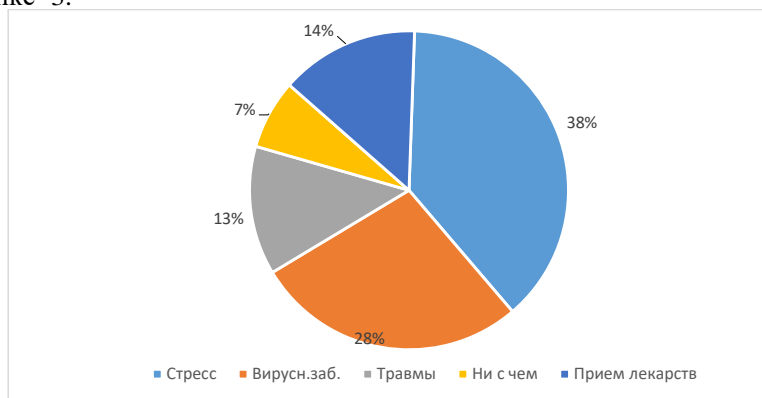
Глава включает результаты исследования симптоматики и факторов риска. Наиболее частые жалобы: снижение либидо (85%), усталость (80%), нарушения менструального цикла (78%) и ожирение (77%).

На рисунке 2 представлены основные жалобы пациенток



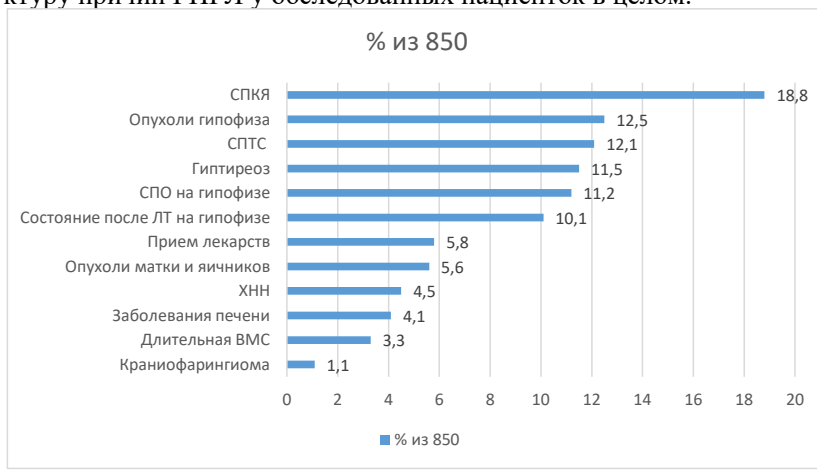
Как видно из рис.2, спектр жалоб пациенток с ГПРЛ очень обширный, где на передний план выступают снижение либидо, быстрая утомляемость, НМЦ и избыточный вес. Вместе с тем, более половины из них жаловались на повышенный аппетит, депрессию, лакторею, сухость кожи и снижение памяти.

При сборе анамнеза выделили наиболее частые факторы, предшествовавшие появлению этих жалоб которые представили на рисунке -3.



Из рис. 3. видно, что наиболее частыми предшественниками развития ГПРЛ являлись стресс– 38% и вирусные инфекции – 28 %.

У всех обратившихся 850 женщин были проведены ряд клиничко-лабораторных и инструментальных исследований, после которых были установлены диагнозы и, соответственно, причины ГПРЛ, В рис. 4 привели структуру причин ГПРЛ у обследованных пациенток в целом.



Мы выявили что, в структуре ГПРЛ самую большую часть составили пациентки с СПКЯ (18,8%), СПТС (12,1%) и опухоли гипофиза (12,5%), представленные пролактиномами 8% (75 больных), соматотропиномами % (11 больных), маммасоматотропиномами 1,2% (10 больных), неактивными опухолями 21,9% (181 больных) и другими образованиями хиазмально-селлярной области 1,4% (12 больных). Причинами ГПРЛ у пациенток с аденомами гипофиза были как и сама опухоль, так состояния связанные с хирургическим вмешательством или/и лучевой терапией.

В то же время, нужно отметить, что из 850 обследованных женщин большую часть 66% (561 пациенток) составили пациентки с функциональной ГПРЛ, структуру которых представлено отдельно на рис.-5.



Рис.4.

Как видно из рисунка 5., среди причин фГПРЛ чаще наблюдаются СПКЯ (28,3%), СПТС (18,3%), гипотиреоз (17,4%). Для проведения дальнейших исследований отобрано 200 женщин с неопухолевой ГПРЛ, по критериям, описанным во 2 главе.

Согласно первой задаче исследования, нами было изучено метаболические показатели (антропометрия, глюкоза, гликированный гемоглобин, ИРИ, индекс НОМА, липидный спектр) у пациенток гиперпролактинемией с учетом ее степени и продолжительности.

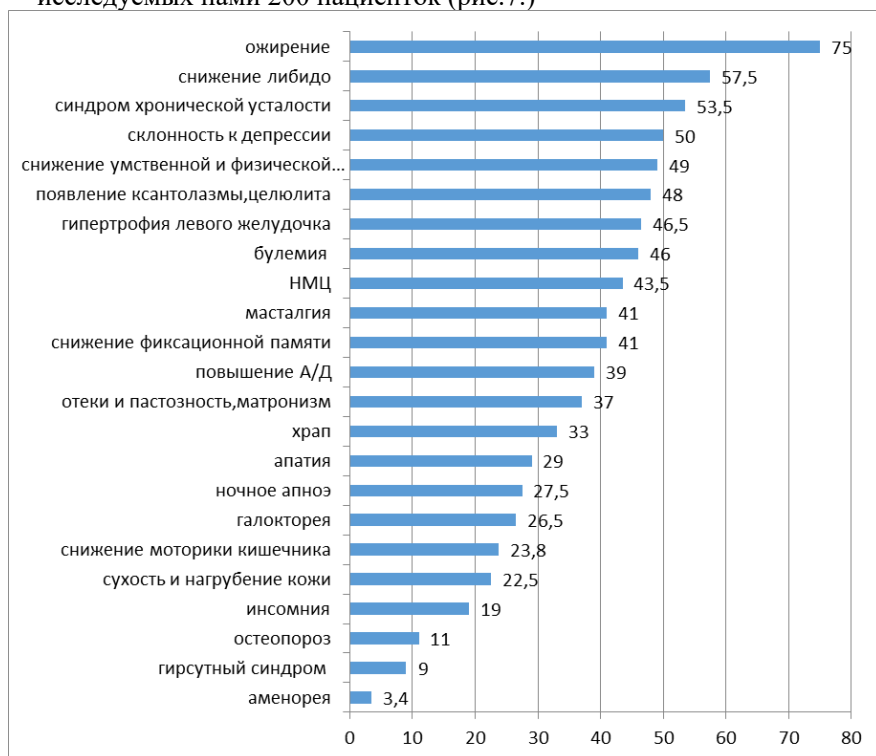
В начале исследования мы провели анализ жалоб пациенток с фГПРЛ, которое представили в виде таблицы -6

№	Жалобы	Количество	
		абс.	%
1	Плаксивость	120	60,0
2	Быстрая утомляемость	107	53,4
3	Склонность к депрессии	100	50
4	Повышенный аппетит	92	46,7
5	Быстрый набор веса	90	45,5
6	Сонливость	88	44,3
7	Снижение трудоспособности	88	44,3
8	Нарушения менструального цикла (НМЦ)	87	43,7
9	Частые головные боли	86	43,1
10	Снижение полового влечения	85	42,6
11	Снижение памяти	82	41,6
12	Боли в молочных железах	82	41
13	Повышение артериального давления (АД)	78	39,1
14	Отёки	74	37,8
15	Лакторея	53	26,5
16	Жажда	42	21,9

17	Отдыхка при физ нагрузке	35	17,5
18	Повышение сахара в крови	30	15,5
19	Боли в костях и суставах	35	17,6
20	Нехватка воздуха	15	17,5
21	Отсутствие беременности	12	6,4

значит, фГПРЛ это состояния сопровождаются широким спектром разнообразных жалоб, среди которых доминируют не «классические», а проявления метаболических и когнитивных нарушений и синдрома хронической усталости. Потому что, наиболее частыми жалобами были быстрая утомляемость (66,4%), плаксивость (60%), склонность к депрессии (50%), избыточный вес (45,5%), повышенный аппетит (46,7%), сонливость (44%), снижение трудоспособности (44%). В то же время, характерные и очень значимые эффекты ГПРЛ, как бесплодие (6%), лакторея (26,5%), снижение либидо (43%) и НМФ (43,7%) встречались гораздо реже и не выступали на передний план заболевания. С этими жалобами они наблюдаются у терапевтов, диетологов, кардиологов и отоларингологов.

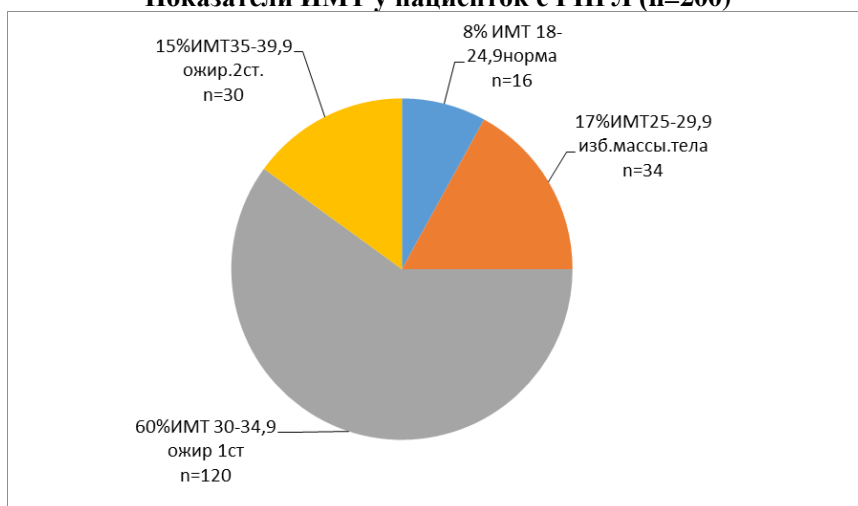
Далее мы изучили **клинические особенности фГПРЛ** у исследуемых нами 200 пациенток (рис.7.)



Мы выявили что, клинические проявления фГПРЛ у наблюдаемых нами пациенток были очень разнообразны: от характерных масталгий (41%), лактореи (26,5%), НМЦ (43,5%), снижения либидо (57,5%) до ожирения-150(75%), гипертрофии левого желудочка -93(46,5%), повышения АД 78(39%), ночных апноэ- 55(27,5%), храпа-66(33%), инсомнией (19%), депрессией (50%) и апатией (29%). Многообразии клинической симптоматики способствовало течению ГПРЛ под маской таких заболеваний, как гипертоническая болезнь, ожирение, бесплодие различного генеза, депрессии. Все это приводило к запоздалой диагностике и отсроченному лечению.

Антропометрические исследования пациенток с ГПРЛ показали, что 8,0% (16больных) имели вес в пределах нормальных значений (рис8.)

Показатели ИМТ у пациенток с ГПРЛ (n=200)



Как видно из рис 8. 92,0 % (n=184) женщин имели ИМТ выше 25 кг/м², при этом у 17% (n=34) была выявлена избыточная масса тела, у 60 % (n=120) - ожирение I степени, у 15%-(n=30) ожирение II степени. При этом, у 16 (8%) пациентов ИМТ был в пределах нормы.

Для пациенток с исходной гиперинсулинемией, а также для больных с гиперинсулинемией и гипергликемией характерно повышение атерогенного потенциала крови, что проявляется повышением концентрации липопротеидов низкой (ЛПНП) и очень низкой плотности (ЛПОНП), а также снижением содержания липопротеидов высокой плотности (ЛПВП). Изменения липидного спектра крови имеют 62% пациенток с ГПРЛ в репродуктивном возрасте и 76% — в перименопаузе [153: с.6-9]. Для пациенток с ГПРЛ наиболее характерны гиперлипидемии IIa, IIb и IV типов. Важно отметить, что если в репродуктивном возрасте у больных с ГПРЛ преобладающими являлись дислипидемии типа IIa и IIb,

то в перименопаузальном возрасте это соотношение смещается в сторону дислипидемии IV типа.

Исходя из этого, мы исследовали биохимический и гормональный состав крови этих пациенток (таблица 9.).

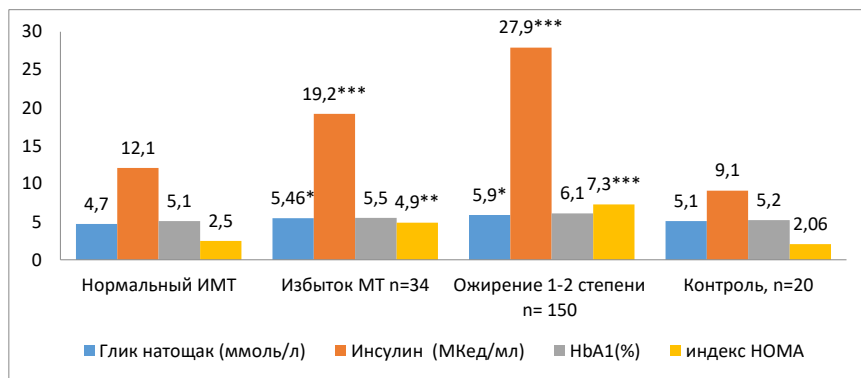
Состояние липидного и углеводного обмена у женщин с ГПРЛ(п=200)

Показатели	Колебания значений	Количество	
		абс.	%
Повышенный ИМТ	≥27	184	92
ЛПВП	≥1,3-1,6	148	74
ОТ	≥80	146	73
ОБ, см	≥90	138	69
Повышенный ПРЛ	≥35	129	64,5
Триглицериды	≥1,7	128	64
ОТ/ОБ	≥0,88	127	63,5
ЛПОНП	5,6-6,8	117	58,5
Гиперинсулинемия	≥26≤36	111	55,5
ХС	5,3-6,1	110	55
ЛПНП	5,5-6,0	92	46
Повышение гликемии натощак	более 6,1	81	40,5
Умеренно повышенный ПРЛ	от ≥24,9 до 35	61	30,5
Нормальный ИМТ	≤25	16	8
Нв Ас1	более 6,5%	12	6

Нами полученные данные от 200 женщин с фГПРЛ свидетельствовали о дислипидемии (91,6%), характеризующейся повышением уровня триглицеридов (64%), липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП) (58,5%) и липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) (46%), повышением содержания холестерина(ХС) (55,5%). В то же время у 40,5% (81 больных) выявлены НУО, среди которых 24% (48 пациентов) составили НГН, 11%(22 пациентов) – НТГ и СД составил 5,5% (11 пациентов).

Далее нами были изучены показатели углеводного и липидного обмена в зависимости от ИМТ. Оценку углеводного обмена проводили по уровням гликемии натощак, инсулина и гликированного гемоглобина, а также по индексу НОМА результаты которого мы привели в рис. 10.

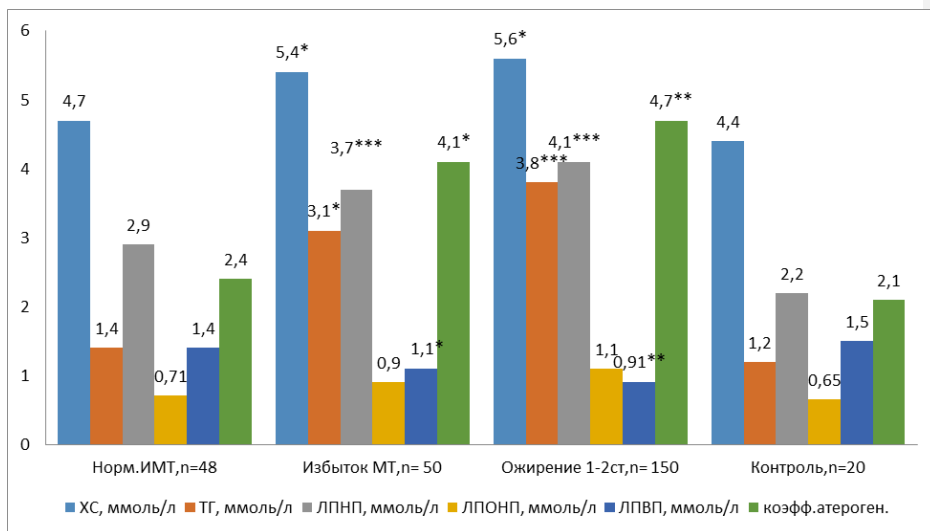
Показатели углеводного обмена у женщин с гиперпролактинемией



Примечание : статистическая значимость различия показателей по сравнению с контролем: *- p<0,05; ** - p<0,01; ***p<0,001

Результаты показали что, в группе больных с ГПРЛ и избыточной массой тела были установлены достоверно высокие уровни глюкозы натощак и гликированного гемоглобина по сравнению с группой контроля. Средний уровень инсулина у пациенток с ГПРЛ и избыточной массой тела, также достоверно превышал уровень контрольной группы. Расчёт индекса НОМА показал достоверное его повышение у пациенток с ГПРЛ, имеющих избыточный вес и ожирение, что свидетельствует о наличии инсулинорезистентности у обследуемых пациенток с ГПРЛ.

Исследование липидного спектра показало, что у пациенток с ГПРЛ и с ИМТ больше 25,0 кг/м², были выявлены изменения липидного спектра . В рис.11 были представлены **показатели липидного спектра у женщин с гиперпролактинемией в зависимости от ИМТ**



Примечание : статистическая значимость различия показателей по сравнению с контролем: *- p<0,05; ** - p<0,01; ***p<0,001

Из рисунка видно что, у пациенток с ГПРЛ, имеющих избыточную массу тела или ожирение 1-2 степени, в сыворотке крови были выявлены высокие уровни общего холестерина и триглицеридов, по сравнению с группой контроля. Показатели ЛПВП были достоверно снижены у исследуемых женщин, с избыточным весом и ожирением по сравнению с группой контроля . Исследование таких показателей липидного спектра, как ЛПНП и ЛПОНП, показало повышение их уровня у 16,9% больных с ожирением и избыточным весом, по сравнению с контрольной группой. Изучение коэффициента атерогенности в исследуемых группах показало его достоверное увеличение у пациенток с избыточной массой тела и ожирением.

Мы начали изучать метаболические нарушения в зависимости от выраженности ГПРЛ. По литературным данным на сегодняшний день нет единого мнения относительно влияния ГПРЛ на метаболические процессы в организме. Для более глубокого понимания роли ГПРЛ в нарушениях обмена веществ, мы поставили целью изучить нарушения углеводного и жирового обмена в зависимости от степени выраженности и длительности ГПРЛ.

Для изучения степени выраженности ГПРЛ на метаболические процессы по уровню пролактина сыворотки крови пациентки условно были распределены на три группы: 1 группа – от 27-34,9 нг/мл (61 больных); 2 группа – 35-44,9 нг/мл (86 больных); 3 группа – 45 и более нг/мл (53 больных) .

В Таблице 12.Мы привели общие показатели данных пациенток по группам в зависимости от выраженности ГПРЛ

Показатели	1 гр, n=61 ГПРЛ:27-34,9 нг/мл	2 гр, n=86 ГПРЛ:35-44,9 нг/мл	3 гр, n=53 ГПРЛ: ≥45нг/мл	Контроль, n=20
Возраст, лет	40.7±6.54	33.1±2.62	29.9±3.18	34,5±3.25
ИМТ	31,5±2.46*	28.1±3.23*	33.7±2.59*	23.7±1.5
ОТ, см	92±1,5*	98±2,2**	101±2,5***	80±2,1
ОБ, см	112±1,7	120±1,3*	122±1,9*	112±1,6
САД, мм рт ст	118±2,5	125±3,4	130±4,8*	115±4,8
ДАД, мм рт ст	71±2,5	78±3,4	85±5,1*	72±4,8

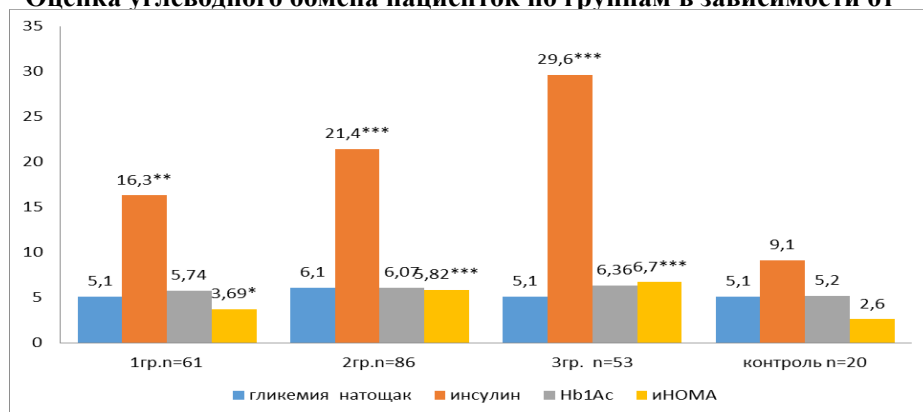
Примечание : статистическая значимость различия показателей по сравнению с контролем: *- p<0,05; ** - p<0,01; ***p<0,001

Как показали наши результаты исследования, самые высокие уровни пролактина были у пациенток в возрасте 29.9±3.18 лет, с увеличением возраста отмечается менее выраженная ГПРЛ. Средние значения ИМТ были высокими во всех 3 группах по отношению к контролю и самые высокие значения были выявлены в 3гр.

С увеличением уровня пролактина отмечается повышение АД, так уровни САД в 1гр. были 118,5±2.46 мм рт ст, во 2гр.- 125±3,4мм рт ст, в 3гр.- 130±4,8мм рт ст (P 1-3<0,05).

Далее согласно цели и задачам данного исследования, была проанализирована оценка углеводного обмена пациенток по группам в зависимости от выраженности ГПРЛ .рис.13

Оценка углеводного обмена пациенток по группам в зависимости от



выраженности ГПРЛ

Примечание : статистическая значимость различия показателей по сравнению с контролем: *- p<0,05; ** - p<0,01; ***p<0,001

Из данных, приведенных в рис 3.7 следует, что средние значения гликемии натощак недостоверно повышались по мере проявления стойкой ГПРЛ (1гр. -5.1 ± 0.67 ммоль/л; 2гр. -6.1 ± 0.60 ммоль/л; 3гр. -5.1 ± 1.3 ммоль/л). Такая же тенденция наблюдалась и относительно гликированного гемоглобина. В то же время уровни инсулина (1гр. -16.3 ± 4.53 мкЕд/мл, $p < 0,01$; 2гр. -21.4 ± 4.83 мкЕд/мл, $p < 0,001$; 3гр. -29.6 ± 5.45 мкЕд/мл. $p < 0,001$) и индекс НОМА (1гр. -3.69 ± 1.77 , $p < 0,05$; 2гр. -5.82 ± 1.84 , $p < 0,001$; 3гр. -6.7 ± 1.97 , $p < 0,001$) были достоверно выше во всех группах по сравнению с контролем, и возрастали с повышением выраженности ГПРЛ.

Для оценки влияния степени выраженности ГПРЛ на метаболические процессы организма нами также изучался липидный спектр пациенток по группам. Таблица 14

Оценка липидного спектра пациенток по группам в зависимости от выраженности ГПРЛ

Показатели	1гр, n=61	2 гр, n=86	3 гр, n=53	Контроль, n=20
Холестерин, ммоль/л	$5.06 \pm 0.73^*$	$5.82 \pm 1.03^{**}$	$6.2 \pm 1.80^{***}$	$4,4 \pm 0,3$
ЛПНП, ммоль/л	2.79 ± 0.75	$3.05 \pm 0.86^{**}$	$3.46 \pm 0.97^{**}$	$2,2 \pm 0,2$
ЛПОНП, ммоль/л	1.06 ± 0.28	$1.23 \pm 0.36^{**}$	$1.34 \pm 0.48^{**}$	$0,65 \pm 0,03$
ЛПВП, ммоль/л	$0.81 \pm 0.61^*$	$0.64 \pm 0.81^{**}$	$0.59 \pm 0.15^{***}$	$1,5 \pm 0,05$
ТГ, ммоль/л	1.79 ± 0.97	$2.52 \pm 1.03^{**}$	$3.12 \pm 1.02^{***}$	$1,2 \pm 0,1$
Коэф.атерог.	$3,4 \pm 0,5$	$4,1 \pm 0,3^*$	$5,1 \pm 0,7^{**}$	$2,1 \pm 0,2$

Примечание : статистическая значимость различия показателей по сравнению с контролем: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** $p < 0,001$

Как видно из таблицы 14, средние значения ОХ были достоверно выше во всех группах в сравнении с контролем (1гр. -5.06 ± 0.73 ммоль/л, $p < 0,05$; 2гр. -5.82 ± 1.03 ммоль/л, $p < 0,01$; 3гр. -6.2 ± 1.80 ммоль/л, $p < 0,001$). Относительно средних значений ТГ оказалось, что они возрастали по мере увеличения средних значений ПРЛ (1гр. -1.79 ± 0.97 ммоль/л; 2гр. -2.52 ± 1.03 ммоль/л, $p < 0,01$; 3гр. -3.12 ± 1.02 ммоль/л, $p < 0,001$). Средние значения ЛПВП были достоверно ниже в сравнении с контролем во всех группах пациентов (1гр. -0.81 ± 0.61 ммоль/л, $p < 0,05$; 2гр. -0.64 ± 0.81 ммоль/л, $p < 0,01$; 3гр. -0.59 ± 0.15 ммоль/л, $p < 0,001$). Среднее значение ЛПНП было достоверно выше во 2 и 3 группах в сравнении с контролем. ЛПОНП было достоверно выше во 2 и 3 группах в сравнении с контролем, но в пределах нормы. Таким образом, характерная для пациентов с функциональной гиперпролактинемией дислипидемия была выявлена во всех группах и усугублялось по мере увеличения средних значений ПРЛ ,

степень выраженности гиперпролактинемии имела положительную корреляционную связь с такими показателями метаболического процесса, как ИМТ, уровень инсулина, индекс НОМА, дислипидемия.

Следующим этапом нашей работы явилось исследование взаимосвязи метаболических нарушений с длительностью ГПРЛ. В зависимости от длительности ГПРЛ пациентки условно были разделены на следующие группы: : 1гр.- - 0 -2 года (79 больных); 2гр. - 3-4 лет (72 больных); 3 гр.- 4 и более лет (49 больных). Таблица 15.

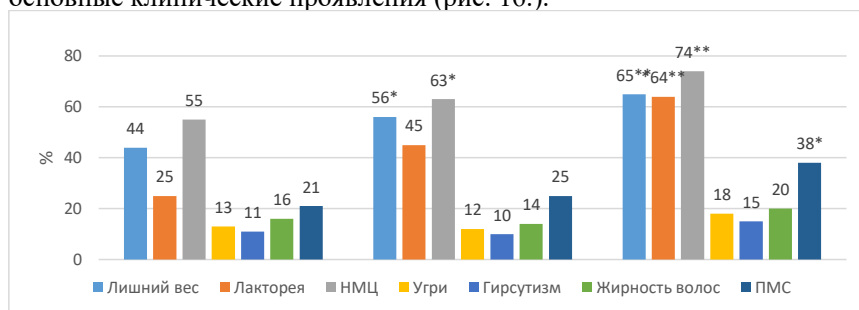
Общие показатели данных пациенток по группам в зависимости от длительности ГПРЛ

Показатели	1гр, n=79 0-2 года	2 гр, n=72 2-4года	3 гр, n=49 более 4 лет	Контроль, n=20
Возраст, лет	31.5±6.54	33.1±6.62	37.9±5.18	34,5±3.25
ИМТ	24,5±2.46	31.1±3.23*	34.7±2.59**	23.7±1.5
ОТ, см	90±1,5*	102±2,2**	110±2,5***	80±2,1
ОБ, см	110±1,7	115±1,3	122±1,9*	112±1,6
СД, мм рт ст	112±2,5	121±1,4	130±0,8*	115±4,8
ДД, мм рт ст	70±0,5	78±1,3	85±0,7*	72±4,8

Примечание : статистическая значимость различия показателей по сравнению с контролем: *- p<0,05; ** - p<0,01; ***p<0,001

Результаты исследования показывают, что увеличение длительности ГПРЛ логично сопровождалось повышением среднего возраста в изучаемых группах.. Средние значения ИМТ также имели такую же тенденцию: в 1 группе составил 24,5±2.46, во 2гр. -31.1±3.23, p<0,05, и в 3 гр. - 34.7±2.59, p<0,01. Уровни артериального давления повышались с увеличением длительности ГПРЛ, при этом у пациенток в 3 группе с длительностью ГПРЛ более 4 лет отмечается достоверное повышение как САД (130±0,8 мм рт ст, p<0,05), так и ДАД (85±0,7мм рт ст, p<0,05) по сравнению с контролем.

Далее изучено влияние длительности ГПРЛ на основные клинические проявления (рис. 16.).



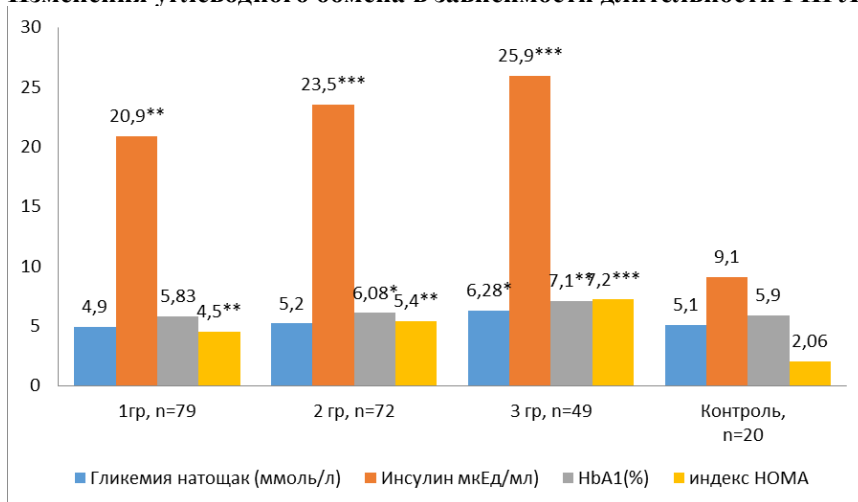
Основные клинические проявления пациенток с ГПРЛ в зависимости от длительности ГПРЛ

Примечание : статистическая значимость различия показателей по сравнению с 1 группой: *- p<0,05; ** - p<0,01; ***p<0,001

Из рис. 16 следует, что по мере возрастания длительности ГПРЛ достоверно увеличивалась и частота лишнего веса у пациенток: наибольшее число случаев ожирения приходилось на длительность ГПРЛ более 4 лет – 65%. Увеличение длительности ГПРЛ приводило также к учащению случаев лактореи (1гр. – 25%; 2гр. -45%, p<0,01; 3гр. -64%, p<0,001), НМЦ (1гр. – 55%; 2гр. -63%, p<0,05; 3гр. -74%, p<0,01) и предменструального синдрома (ПМС) (1гр. – 21%; 2гр. -25%; 3гр. -38%, p<0,05).

Далее мы изучили взаимосвязь между длительностью ГПРЛ и развитием нарушений углеводного обмена .рис. 17.

Изменения углеводного обмена в зависимости длительности ГПРЛ



Примечание: *- p<0.05; **- p<0.01; ***- p<0.001.

По нашим результатам, у пациенток с длительностью ГПРЛ до 2 лет уровни гликемии натощак были в пределах нормы ($4,9 \pm 0,96$ ммоль/л), уровни инсулина имели тенденцию к повышению лишь у некоторых пациенток и в среднем составили $23,9 \pm 5,26$ мкЕд/мл. С увеличением длительности ГПРЛ наблюдается нарушения углеводного обмена, которые наиболее выражены у женщин с длительностью ГПРЛ более 4 лет. Так средние уровни гликемии натощак в 3 гр. составили $6,28 \pm 0,67$ ммоль/л ($P_{1-3} < 0,01$), уровень гликированного гемоглобина- $7,1 \pm 0,55$ % ($P_{1-3} < 0,001$), инсулина - $25,9 \pm 5,90$ мкЕд/мл ($P_{1-3} < 0,001$).

Влияние длительности ГПРЛ на жировой обмен оценивали по липидному спектру, данные которых приведены в Таблице 18.

Оценка липидного спектра пациенток по группам в зависимости от длительности ГПРЛ

Показатели	1 гр, n=79	2 гр, n=72	3 гр, n=49	Контроль, n=20
Холестерин, ммоль/л	4.84±1.72	6.05±1.99*	5.52±2.12	4,4±0,3
ЛПНП, ммоль/л	3.25±2.78	3,45±2.65*	3.63±2.84*	2,2±0,2
ЛПОНП, ммоль/л	0.95±0.28	1.50±0.24*	0.93±0.29	0,65±0,03
ЛПВП, ммоль/л	0.81±0.61	0.64±0.81**	0.59±0.15***	1,5±0,05
ТГ, ммоль/л	1.78±0.98	1.92±1.04	1.26±1.01	1,2±0,1
Коэф.атерог.	3,4±0,5	4,1±0,3	5,1±0,7*	2,1±0,2

Примечание : статистическая значимость различия показателей по сравнению с контролем: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** $p < 0,001$

Изменения в липидном спектре мы отмечали у пациенток 2 и 3 групп, при этом во 2 группе выявлено повышение холестерина - 6.05 ± 1.99 ммоль/л ($p < 0.05$), ЛПНП - $3,45 \pm 2.65$ ммоль/л ($p < 0.05$) и ЛПОНП - 1.50 ± 0.24 ммоль/л ($p < 0.05$); а во 3 группе - ЛПНП - 3.63 ± 2.84 ммоль/л ($p < 0.05$) и КА $5,1 \pm 0,7$ ($p < 0.05$). Во всех группах мы видим низкие уровни ЛПВП по отношению к контролю. Статистически значимые изменения в липидном спектре между группами не выявлены.

Далее мы провели корреляционный анализ между уровнем ПРЛ и всеми исследуемыми параметрами и в Таблице 19, привели результаты достоверной корреляционной связью.

Результаты корреляционного анализа между уровнем ПРЛ и исследуемыми параметрами

Показатели	ПРЛ, коэффициент r	Статистическая значимость p
Возраст	0,360	0,01
Вес	0,626	0,001
ОБ	0,425	0,001
ОТ	0,415	0,001
ИМТ	0,570	0,001
Инсулин	0,450	0,001
Холестерин, ммоль/л	0,329	0,05
Глюкоза венозная натощак	0,395	0,001
Гликир. гемоглобин	0,364	0,01
Индекс НОМА	0,473	0,001
КА	0,368	0,01

САД	0,330	0,05
ДАД	0,316	0,05

Примечание : статистическая значимость различия показателей по сравнению с контролем: *- p<0,05; ** - p<0,01; ***p<0,001

Как показали результаты, была установлена положительная корреляция между уровнем ПРЛ и рядом исследуемых параметров, так например, между ПРЛ и весом $r=0,626$, $p<0,001$; между уровнем ПРЛ и ОБ – $r=0,425$; $p<0,001$ между уровнем ПРЛ и ОТ – $r=0,415$ $p<0,001$, между уровнем ПРЛ и глюкозы крови – $r=0,395$, $p<0,001$ между уровнем ПРЛ и инсулина – $r=0,450$, $p<0,001$ а также между уровнем ПРЛ и индексом НОМА – $r=0,473$, $p=0,001$.

Таким образом, наши исследования показали, что в структуре общей ГПРЛ самую большую часть составили пациентки с СПКЯ (18,8%), опухоли гипофиза (12,5%) и СПТС (12,1%). При этом 66% (561 пациент) составили пациентки с фГПРЛ, где большую часть составили пациентки с СПКЯ (28,3%), СПТС (18,3%), гипотиреозом (17,4%).

В целом, клинические проявления фГПРЛ у наблюдаемых нами пациенток были очень разнообразны: от характерных масталгий (41%), лакторее (26,5%), НМЦ (43,5%), снижения либидо (42,5%) до ожирения - 150 (75%), гипертрофии левого желудочка -93(46,5%), повышения АД 78 (39%), ночных апноэ-55(27,5%) и храпа-66 (33%). Многообразие клинической симптоматики способствовало течению ГПРЛ под маской других заболеваний, запоздалой диагностике и отсроченному лечению.

Антропометрические исследования пациенток с ГПРЛ показали, что 92,0 % (n=184) женщин имели ИМТ выше 25 кг/м^2 , при этом у 17% (n=34) была выявлена избыточная масса тела, у 60 % (n=120) - ожирение I степени, у 15%(n=30) ожирение II степени. Была установлена положительная корреляция между уровнем ПРЛ и весом ($r=0,626$, $p<0,001$), ОБ ($r=0,425$, $p<0,001$) и ОТ ($r=0,415$ $p<0,001$).

У пациенток с ГПРЛ, имеющих избыточную массу тела или ожирение 1-2 степени, в сыворотке крови были выявлены высокие уровни общего холестерина ($1\text{гр}-5,4\pm0,4$ ммоль/л, $p<0,05$; $2\text{гр}-5,6\pm0,3$ ммоль/л, $p<0,05$) и триглицеридов ($1\text{гр}-3,8\pm0,3$ ммоль/л, $p<0,001$; $2\text{гр}-3,1\pm0,6$ ммоль/л, $p<0,001$), по сравнению с группой контроля. Установлена положительная корреляция между уровнем ПРЛ и ОХ – $r=0,329$, $p<0,05$. Расчёт индекса НОМА показал достоверное его повышение у пациенток с ГПРЛ, имеющих избыточный вес ($4,65\pm0,5$, $p<0,01$) и ожирение ($8,3\pm1,8$, $p<0,001$), что свидетельствует о наличии инсулинорезистентности у обследуемых пациенток с ГПРЛ.

С увеличением длительности ГПРЛ мы наблюдали нарушения углеводного обмена, которые наиболее выражены у женщин с длительностью ГПРЛ более 4 лет- средние уровни гликемии натощак в 3 гр. составили $6,28\pm0,67$ ммоль/л ($P1-3<0,01$), уровень гликированного гемоглобина- $7,1\pm0,55$ % ($P1-3<0,001$), инсулина - $27,9\pm5,90$ мкЕд/мл ($P1-$

3<0,001). Установлена положительная корреляция между длительностью ГПРЛ и уровнем глюкозы крови – $r=0,395$, $p<0,001$.

Дислипидемия была установлена во всех группах больных и возрастала по мере увеличения средних значений ПРЛ, степень выраженности гиперпролактинемии имела большую связь с такими показателями метаболического процесса, как ИМТ, уровень инсулина, индекс НОМА, дислипидемия. Выявлена положительная корреляция между уровнем ПРЛ и ОХ – $r=0,329$, $p<0,005$. С увеличением уровня пролактина также отмечалось повышение АД, так уровни САД в 1гр. были $28,5\pm 2,46$ мм рт ст, во 2гр.- $125\pm 3,4$ мм рт ст, в 3гр.- $130\pm 4,8$ мм рт ст ($P 1-3<0,05$). Уровни ПРЛ имели положительную корреляцию как с САД ($r=0,330$, $p<0,01$), так и с ДАД ($r=0,316$, $p<0,01$). Установлена положительная корреляция между уровнем ПРЛ и ИМТ ($r=0,570$, $p<0,001$), инсулином ($r=0,450$, $p<0,001$), индексом НОМА ($r=0,473$, $p<0,001$), КА ($r=0,368$, $p<0,001$), т.е. высокие уровни ПРЛ и длительная ГПРЛ приводят к повышению ИМТ и инсулинорезистентности и повышению риска развития сердечно-сосудистых событий.

В четвёртой главе речь идёт об изучении влияния ГПРЛ на когнитивную функцию женщин, с помощью анализа состояния когнитивных функций у женщин с функциональной гиперпролактинемией с помощью международных опросников.

Согласно поставленным целям, следующей нашей задачей явилось изучение нейро-когнитивной функции у пациенток с ГПРЛ. В мировой литературе имеются данные о нарушениях памяти, включая снижение кратковременной памяти, вербальной или невербальной памяти, а также о нарушениях исполнительной функции при ГПРЛ. Для оценки когнитивной функции особое внимание привлекают простые и доступные инструменты исследования, в том числе опросник MMSE, Монреальская шкала оценки когнитивной функции. Подробное описание тестов приведено в приложениях 1, 2. В нашей работе мы провели оценку когнитивной функции у 200 пациенток с функциональной ГПРЛ при помощи этих опросников.

Для изучения влияния уровня ПРЛ на когнитивную функцию мы разделили обследуемых пациенток на группы в зависимости от выраженности и длительности фГПРЛ. Первоначально мы провели оценку когнитивной функции у всех исследуемых по тесту MMSE.

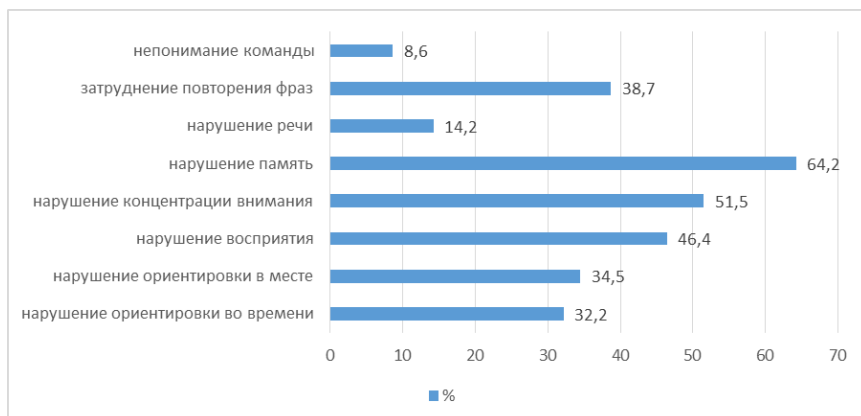


Рисунок 20. Частота встречаемости когнитивных расстройств у обследованных пациенток, по данным опросника MMSE.

Как показали наши результаты, пациентки с фГПРЛ имели различные нарушения когнитивной функции в виде снижения памяти (64,2%), нарушения концентрации внимания (51,5%) и восприятия (46,4%). Допускались ошибки при повторениях фразы (38,7%), ориентировке в месте (34,5%) и времени (32,2%). Также, пациентки испытывали трудности в восприятии и отсроченном воспроизведении запоминаемых слов (46,4% и 38,7% соответственно).

Далее мы изучили влияние выраженности ГПРЛ на когнитивную функцию, при этом пациентки были разделены на следующие группы по среднему уровню пролактина сыворотки крови: 1 группа – от 27-34,9 нг/мл (61 больных); 2 группа – 35-44,9 нг/мл (86 больных); 3 группа – 45 и более нг/мл (53 больных); группа контроля 20 человек.

В таблице 4.1. показаны средние значения баллов теста MMSE у больных с ГПРЛ по группам.

Таблица 21.

Результаты теста MMSE у больных в зависимости от выраженности ГПРЛ

№ гр	Всего	Тест MMSE, баллы	контроль n= 20
1гр. ПРЛ: 27-34,9нг/мл	n= 61	26,5 ± 2,8	29,3 ± 1,2
2гр. ПРЛ: 35-44,9нг/мл	n= 86	25,4 ± 3,1	
3гр. ПРЛ:45 и более нг/мл	n= 53	22 ,6± 3,1*	

Примечание: * - достоверность различий, *- p < 0,05;

При оценке когнитивной функции пациенток с ГПРЛ, мы наблюдали достоверное снижение баллов по шкале MMSE. Во всех трех

группах баллы были ниже, чем в группе контроля (1гр.- $26,5 \pm 2,8$ баллов; 2гр.- $25,4 \pm 3,1$ баллов; 3 гр.- $22,6 \pm 1,9$ баллов). При этом достоверных различий между группами мы не отмечали, но у части пациенток с уровнем пролактина 45 и более нг/мл отмечались выраженные когнитивные расстройства. Следует отметить, что при легкой ГПРЛ имелись незначительное снижение когнитивной функции, в то время как у пациенток 2 и 3 групп по результатам баллов теста установлены предметные расстройства когнитивной функции. Далее нами была проведена оценка когнитивной функции у пациенток с ГПРЛ с помощью теста Монреальской шкалы по группам и привели в Таблице 22.

Результаты баллов теста Монреальской шкалы у больных в зависимости от уровня ПРЛ

№ гр	Всего	Тест Монреальская шкала, средние баллы	контроль n= 20
1гр. ПРЛ: 27-34,9нг/мл	n= 61	$22,1 \pm 2,7^*$	$29,3 \pm 4,3$
2гр. ПРЛ: 35-44,9нг/мл	n= 86	$20,8 \pm 3,8^{**}$	
3гр. ПРЛ: 45 и более нг/мл	n= 53	$19,5 \pm 2,6^{**}$	

Примечание: * - достоверность различий, где *- $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$

Как показали результаты, во всех наших исследуемых группах отмечается достоверное умеренное снижение когнитивной функции по сравнению с контролем с более низкими значениями в 3 группе (1гр.- $22,1 \pm 2,7$ баллов, $p < 0,05$; 2гр.- $20,8 \pm 3,8$ баллов, $p < 0,01$; 3 гр.- $19,5 \pm 2,6$ баллов; $p < 0,01$).

Для оценки когнитивной функции у пациенток с ГПРЛ мы изучили взаимосвязь не только с выраженностью ГПРЛ, но также и с ее длительностью, для чего пациентки были разделены на 3 группы (см. глава II). Для этого мы также воспользовались с предыдущими двумя тестами.

И после этого провели межгрупповое сравнение когнитивных расстройств, согласно данным опросника MMSE . Таблица 23.

Средние значения баллов теста MMSE у пациенток в зависимости от длительности ГПРЛ

№ гр	Всего	Тест MMSE, баллы	контроль n= 20
1гр.0-2 года	n= 79	$27,5 \pm 2,8$	$29,3 \pm 1,2$
2гр.2-4 года	n= 72	$23,4 \pm 2,1^*$	

Згр.больше 4 лет	n= 49	19 ,6± 2,1***	
------------------	-------	---------------	--

Примечание: * - достоверность различий, *- p < 0,05; **- p < 0,01;

Как показали результаты, в 1 группе с длительностью заболевания до 2 лет нарушений когнитивной функции мы не выявили, в то время как во 2 и 3 группах отмечались нарушения когнитивной функции от умеренных во 2 группе (23,4 ± 2,1, баллов, p < 0,05), до выраженных изменений у пациенток в 3 группе с длительностью ГПРЛ 4 и более лет (19 ,6± 2,1, баллов p < 0,01). Затем мы провели в этой же группе тест по Монреальской шкале. Таблица 24.

Средние значения баллов теста Монреальской шкалы у больных в зависимости от длительности ГПРЛ

№ гр	Всего	Тест Монреальская шкала , средние баллы	контроль n= 20
1гр. 0-2 года	n= 79	23,7 ± 1,9**	29,3 ± 1,2
2гр.2-4года	n= 72	19,6 ± 2,8**	
Згр.более 4 лет	n= 49	16,5± 2,1***	

Примечание: * - достоверность различий, где *- p < 0,05; *- p < 0,01

Оценка когнитивной функции пациенток с ГПРЛ по Монреальской шкале показала, что средние баллы в группах были достоверно ниже, чем в контрольной группе, и с увеличением длительности заболевания значительно возросла выраженность когнитивной дисфункции (1гр.- 23,7 ± 1,9 баллов, p < 0,01; 2гр.- 19,6 ± 2,8 баллов, p < 0,01 ;3 гр.- 16,5± 2,1 баллов; p < 0,001). В целом, во всех группах больных с ГПРЛ была выявлена когнитивная дисфункция с помощью двух шкал: тест MMSE и Монреальская шкала.

Таким образом, полученные нами данные свидетельствуют о том, что у женщин репродуктивного возраста с функциональной ГПРЛ имели место нарушения когнитивной функции. Пациентки с ГПРЛ наиболее часто страдали от снижения пространственной и зрительной памяти (64,2%) и концентрации внимания (51,5 %). Также, пациентки испытывали трудности в восприятии и отсроченном воспроизведении запоминаемых слов (46,4% и 38,7% соответственно). При оценке по выраженности ГПРЛ по шкале MMSE когнитивные функции во всех трех группах были достоверно ниже, чем в группе контроля (1гр.- 26,5 ± 2,8 баллов; 2гр.- 25,4 ± 3,1 баллов;3 гр.- 22,6 ± 1,9 баллов; p < 0,001) и у части пациенток с уровнем пролактина 45 и более нг/мл отмечались выраженные когнитивные расстройства.

Изучение длительности ГПРЛ на когнитивную функцию у исследуемых женщин показало по результатам теста MMSE нарушения когнитивной функции от умеренных, с длительностью заболевания 3-4 лет во 2 группе (23,4 ± 2,8, баллов p < 0,05), до выраженных изменений у пациенток в 3 группе с длительностью ГПРЛ 4 и более лет (19 ,6± 2,1,

баллов $p < 0,001$); по Монреальской шкале средние баллы в группах были достоверно ниже, чем в контрольной группе; с увеличением длительности заболевания растет выраженность когнитивной дисфункции (1гр.- $23,7 \pm 1,9$ баллов, $p < 0,01$; 2гр.- $19,6 \pm 2,8$ баллов, $p < 0,01$; 3 гр.- $16,5 \pm 2,1$ баллов; $p < 0,001$). Выявлена высокая положительная корреляционная связь между длительностью ГПРЛ и когнитивными нарушениями (Монреальская шкала: $r = -0,76$, $p < 0,01$; тест MMSE: $r = -0,72$, $p < 0,001$) и положительная корреляция между длительностью ГПРЛ и данными МРТ (атрофия коры, расширение желудочков), $r = 0,47$, $p < 0,001$.

В пятой главе мы проводим исследования **сравнительной оценки влияния препаратов Каберголин и Цефанорм® на показатели метаболического обмена и нейрокогнитивных функций у женщин с фГПРЛ**, путём изучения эффективности препаратов Каберголин и фитопрепарата содержащего экстракт плодов прутняка – «Цефанорм®» на показатели метаболического обмена.

Согласно поставленным задачам, следующим этапом нашей работы явилось изучение показателей метаболического обмена и нейрокогнитивной функции у пациенток в динамике лечения гиперпролактинемии.

В 2021 г были опубликованы результаты многоцентрового исследования, выполненного в Японии . Это исследование является первым, в котором используется бромкриптин для пациентов с PSEN1-AD (болезнь Альцгеймера) и оно представляет собой проверку безопасности как низких, так и высоких доз, а также обнаружение когнитивной, нейропсихиатрической и биомаркерной эффективности препарата.

В нашем исследовании терапии фГПРЛ участвовали 120 женщин, средний возраст которых составил $33 \pm 5,5$ лет. Оценку эффективности лечения проводили в группах, разделенных в зависимости от выраженности ГПРЛ: 1 группа – от 27-34,9 нг/мл (40 больных); 2 группа – 35-44,9 нг/мл (40 больных); 3 группа – 45 и более нг/мл (40 больных). Группу сравнения составили 20 здоровых женщин соответствующего возраста. В каждой группе половина исследуемых (20 человек) принимали препарат Каберголин по схеме, а вторая половина (20 человек) - фитопрепарат содержащего экстракт плодов прутняка – «Цефанорм®» по схеме (см главу II). Таким образом пациентки были разделены на 6 подгрупп, в каждой из которых проводилась оценка исследуемых параметров (липидный спектр, углеводный обмен, когнитивные функции) до лечения и через 6 месяцев после лечения.

В таблице 25, приводятся данные липидного спектра пациенток до лечения.

Таблица 25. Оценка липидного спектра пациенток в зависимости от уровня ПРЛ до лечения

Показатели	1 группа, n=40 ПРЛ:27-34,9 нг/мл	2 группа, n=40 ПРЛ:35- 44,9нг/мл	3 группа, n=40 ПРЛ:45 и	Контроль, n=20
------------	--	--	-------------------------------	-------------------

			более нг/мл	
ХС, ммоль/л	5.2±0.75*	5.84±1.12**	6.2±1.50***	4,4±0,3
ТГ, ммоль/л	2.68±0.85	3.25±0.90**	4.12±0.45***	2,2±0,2
ЛПНП, ммоль/л	1.06±0.28	1.23±0.36**	1.34±0.48**	0,65±0,03
ЛПОНП, ммоль/л	1.80±0.61*	1.66±0.81**	2.6±0.15***	1,5±0,05
ЛПВП, ммоль/л	0.71±0.50*	0.66±0.43**	0.52±0.12***	1,2±0,1
Коэф.атерог.	4,2±0,2	4,8±0,3**	5,2±0,5***	3,3±0,2

Примечание : статистическая значимость различия показателей по сравнению с контролем: *- p<0,05; ** - p<0,01; ***p<0,001

Согласно полученными нами результатами, на момент первого осмотра у пациенток первой группы уровни холестерина (5.2±0.75 ммоль/л, p<0,05) и ТГ (2.68±0.85 ммоль/л) находятся на верхних границах нормы, хотя выше показателей контрольной группы. С повышением среднего уровня пролактина в группах увеличивается выраженность дислипидемии с наибольшими значениями в 3 группе (ХС- 6.2±1.50 ммоль/л; ТГ -4.12±0.45 ммоль/л; ЛПНП-1.34±0.48 ммоль/л; ЛПОНП- 2.6±0.15ммоль/л; p<0,001). Также показано достоверно высокие уровни КА во всех 3 группах (1гр.- 4,2±0,2; 2гр.- 4,8±0,3; 3гр.- 5,2±0,5; p<0,001).

Далее в таблице 26 мы привели результаты оценки липидного спектра пациенток в группах через 6 месяцев после лечения

Таблица 26.Оценка липидного спектра пациенток в группах через 6 месяцев после лечения

Показатель и	1группа, n=40		2группа, n=40		3группа, n=40	
	Каберг.	Цеф.	Каберг.	Цеф.	Каберг.	Цеф.
ХС, ммоль/л	4.2±0.45*	4.6±0.50*	4.85±0.35**	5.2±0.64	5.0±0.95**	6.0±0.74
ТГ, ммоль/л	2.1±0.35	2.2±0.4	2.5±0.50*	2.8±0.74*	2.45±0.25**	3.85±0.85
ЛПНП, ммоль/л	0.55±0.22	0.62±0.34	0.70±0.45*	1.05±0.34**	0.9±0.6**	1.3±0.5
ЛПОНП, ммоль/л	1.55±0.34	1.52±0.7	1.68±0.65	1.9±0.36	1.8±0.15*	2.15±0.45
ЛПВП, ммоль/л	1.01±0.45	1.2±0.25	0.85±0.5	0.75±0.64	0.95±0.12	0.65±0.3

Коэф.атеро г.	3,2±0,3*	3,6±0,2*	3,85±0,4*	4,2±0,3	4,0±0,25*	5,0±0,5
------------------	----------	----------	-----------	---------	-----------	---------

Примечание : статистическая значимость различия показателей по сравнению с показателями каждой группы до лечения: *- p<0,05; ** - p<0,01; ***p<0,001

Интересные данные мы получили у исследуемых через 6 месяцев на фоне лечения фГПРЛ. Так, лечение препаратом каберголин показало достоверное снижение уровня холестерина (1гр.- 4.2± 0.45, p<0,05; 2гр.- 4.85± 0.35, p<0,01; 3гр.- 5.0± 0,95; p<0,01) и ТГ (2гр.- 2.5±0.50, p<0,05; 3гр.- 2.45±0.25; p<0,01). На фоне лечения препаратом Цефанорм® отмечается снижения уровня ХС и ТГ в 1гр (ХС- 4.6± 0.50, p<0,05; ТГ- 2.2±0.4) и 2 гр (ХС- 5.2± 0.64; ТГ- 2.8±0.74, p<0,05), тогда как в 3 группе не отмечалось снижение этих показателей (ХС- 6.0±0.74; ТГ- 3.85±0.85). При этом КА снизился во всех исследуемых группах, по сравнению с показателями до лечения.

Так же нами были исследованы пациентки по поводу углеводного обмена в зависимости от уровня :

Таблица 27. Показатели углеводного обмена пациенток по в зависимости от уровня группам до лечения

Показатели	1группа, n=40	2группа, n=40	3группа, n=40	Контроль, n=20
Гликемия натощак, ммоль/л	5.2±0.74	5.8±1.2	6.2±0.45	5,1 ±1,1
Инсулин, мкЕд/мл	18.5±2.6*	22.6±3.55***	26.4±4.42***	10,5±1,2
Гликир.гем.%	5.7±0.45	6.04±0.75	6.28±1.2	5,9±0,2
и НОМА	4.2±0.45*	5.8±0.98***	7.27±0.55***	2,38 ±0,4

Примечание : статистическая значимость различия показателей по сравнению с контролем: *- p<0,05; ** - p<0,01; ***p<0,001

Из данных таблицы мы видим, что у пациенток с функциональной ГПРЛ во всех группах до лечения имелись достоверные нарушения углеводного обмена в виде повышение уровней инсулина (1гр. -18.5±2.6 мкЕд/мл, p<0,05; 2гр. -22.6±3.55мкЕд/мл, p<0,001; 3гр. -26.4±4.42мкЕд/мл. p<0,001) и индекса НОМА (1гр. -4.2±0.45, p<0,05; 2гр. -5.8±0.98, p<0,001; 3гр. - 7.27±0.55, p<0,001) по сравнению с контролем, наиболее выраженные у пациенток в 3группе.

Таблица 28. Оценка состояния углеводного обмена в группах через 6 месяцев после лечения

Показатель и	1 группа, n=40		2 группа, n=40		3 группа, n=40	
	Каберг.	Цеф.	Каберг.	Цеф.	Каберг.	Цеф.
Гликемия натощак, ммоль/л	4.8±0.54 *	4.75±0.64 *	5.1±0.78	5.5±0.65	5.5±1.3**	6.2±0.35
Инсулин, мкЕд/мл	15.5±1.6 *	16.8±0.98 *	19.6±3.55 *	20.7±0.75	22.5±2.33 *	25.6±0.45
Глик. гем. %	4.8±0.66 *	5.5±0.74*	5.7±0.88*	6.04±0.54	5.9±1.5*	6.5±0.35
и НОМА	3.3±0.68 **	3.5±0.95 **	4.4±0.86 **	5.06±0.96	5.5±1.05 **	7.05±0.85

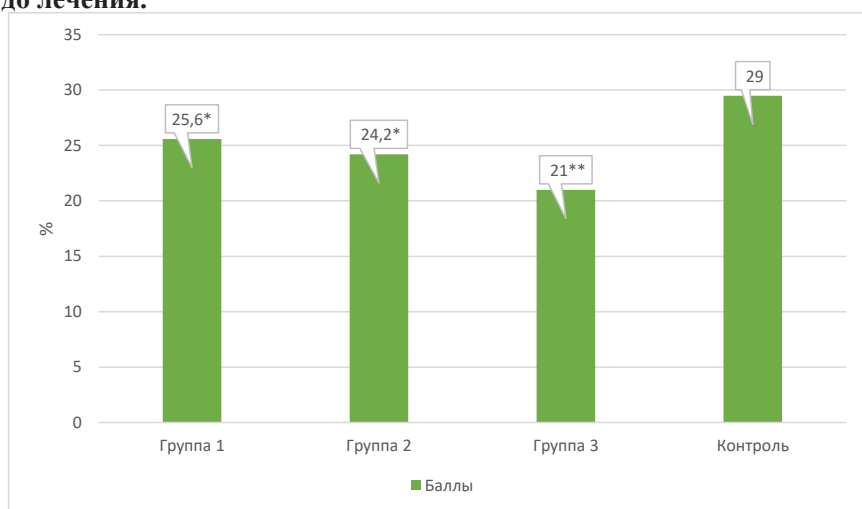
Примечание : статистическая значимость различия показателей по сравнению с показателями каждой группы до лечения: *- p<0,05; ** - p<0,01; ***p<0,001

Как показали наши результаты, снижение уровня пролактина на фоне лечения препаратами каберголин и Цефанорм® в целом, привело к улучшению показателей углеводного обмена, но с некоторыми различиями в их эффективности. Так, у пациенток 1 группы отмечается достоверное снижение всех исследуемых параметров на фоне лечения как каберголином (гликемия натощак -4.8±0.54 ммоль/л, p<0,05; инсулин - 15.5±1.6 ммоль/л, p<0,05; глик.гем. - 4.8±0.66%, p<0,05; иНОМА - 3.3±0.68, p<0,01), так и Цефанорм®ом (гликемия натощак - 4.75±0.64ммоль/л, p<0,05; инсулин -16.8±0.98ммоль/л, p<0,05; глик.гем. - 5.5±0.74%, p<0,05; иНОМА - 3.5±0.95, p<0,01). Почти также же тенденция сохраняется и во второй группе. Но в 3 группе, где уровни пролактина были в пределах 45 нг/мл и более, эффективность препарата Цефанорм® (гликемия натощак -6.2±0.35; инсулин -25.6±0.45 ммоль/л; глик.гем. - 6.5±0.35%; иНОМА - 7.05±0.85) была ниже эффективности каберголина (гликемия натощак -5.5±1.3ммоль/л, p<0,01; инсулин - 25.6±0.45ммоль/л, p<0,05; глик.гем. - 5.9±1.5%, p<0,05; иНОМА - 5.5±1.05, p<0,01).

В целом мы выявили, что снижение уровня пролактина приводит к значительному улучшению показателей углеводного и жирового обмена, но эффективность лечения зависит от уровня пролактина до лечения.

Для изучения эффективности препаратов Каберголин и фитопрепарата на основе экстракта плодов прутняка «Цефанорм®®» нами была изучена когнитивная функция пациенток до лечения и через 6 месяцев на фоне лечения. Оценка проводилась с помощью опросников

MMSE и теста Монреальской шкалы. Разделение на группы пациенток было аналогично как описано в выше. На рис.29 Мы представили **средние значения баллов теста MMSE у больных с ГПРЛ в группах до лечения.**



Примечание: достоверность различий по отношению к контролю, ** - $p < 0,05$; *** - $p < 0,01$.

Согласно полученным нами результатам, средние баллы по шкале MMSE при оценке когнитивной функции пациенток с ГПРЛ были достоверно ниже, чем в группе контроля (1гр.- $25,6 \pm 2,5$ баллов, $p < 0,05$; 2гр.- $24,2 \pm 2,8$ баллов, $p < 0,05$; 3 гр.- $21,01 \pm 2,3$ баллов; $p < 0,01$). При этом, более выраженные когнитивные расстройства отмечались у пациенток в 3 группе с уровнем пролактина 45 и более нг/мл.

Далее нами был проведен опрос исследуемых пациенток с помощью теста MMSE после лечения препаратами каберголин и Цефанорм® (табл. 30)

Таблица 30

Средние значения баллов теста MMSE у больных в зависимости от выраженности ГПРЛ на фоне лечения через 6 месяцев

№ гр	Группы	Препарат	Средние баллы после лечения	Средние баллы до лечения
1	n= 20	Каберголин	$27,4 \pm 2,5$	$25,6 \pm 2,5$
	n= 20	Цефанорм®	$26,2 \pm 2,1^*$	
2	n= 20	Каберголин	$26,5 \pm 2,5$	$24,2 \pm 2,8$
	n= 20	Цефанорм®	$25,4 \pm 3,2$	
3	n= 20	Каберголин	$25,8 \pm 2,6^*$	$21,01 \pm 2,3$
	n= 20	Цефанорм®	$22,5 \pm 2,8$	

Примечание: достоверность различий по отношению к результатам в группах до лечения: *- $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$.

Как видно из таблицы 30, в первых двух группах отмечаются увеличение средних баллов при лечении как Каберголином (1гр.- $27,4 \pm 2,5$ баллов, $p < 0,05$; 2гр.- $26,5 \pm 2,5$ баллов, $p < 0,01$), так и фитопрепаратом Цефанорм® (1гр.- $26,2 \pm 2,1$ баллов, $p < 0,05$; 2гр.- $25,4 \pm 3,2$ баллов, $p < 0,01$). Тогда как у пациенток 3 группы улучшение когнитивной функции отмечается только на фоне Каберголина ($25,8 \pm 2,6$, $p < 0,01$).

Далее нами был проведен опрос исследуемых пациенток с помощью теста Монреальской шкалы после лечения препаратами каберголин и Цефанорм®

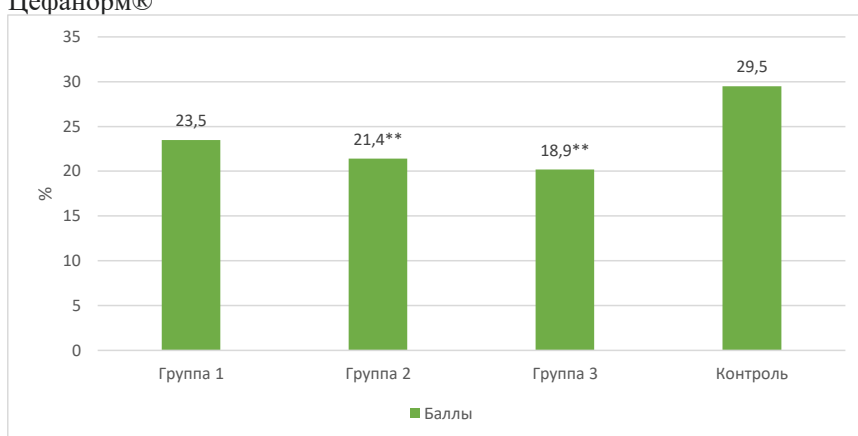


Рис. 31. Средние значения баллов теста Монреальской шкалы у больных в зависимости от выраженности ГПРЛ до лечения.

Примечание: * - достоверность различий, *- $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$.

Как видно из рис. 31, у пациенток в 1 и 2 группах нами были выявлены умеренные когнитивные нарушения (1гр.- $23,5 \pm 1,9$ баллов, $p < 0,01$; 2гр.- $21,4 \pm 2,5$ баллов, $p < 0,01$), тогда как в 3 группе отмечались выраженные когнитивные нарушения ($18,9 \pm 2,6$ баллов; $p < 0,001$). Через 6 месяцев после лечения были получены следующие результаты (табл.32.)

Табл.32. Средние значения баллов теста Монреальской шкалы у больных в исследуемых группах на фоне лечения через 6 месяцев

№ гр	Группы	Препарат	Средние баллы после лечения	Средние баллы до лечения
1	n= 20	Каберголин	$29,1 \pm 1,4^*$	$23,5 \pm 1,9$
	n= 20	Цефанорм®	$28,8 \pm 1,6^*$	

2	n= 20	Каберголин	27,6 ±2,8	21,4± 2,5
	n= 20	Цефанорм®	26,5 ±1,8**	
3	n= 20	Каберголин	25,8± 2,5**	18,9± 2,6
	n= 20	Цефанорм®	20,2 ± 2,4	

Примечание: достоверность различий по отношению к результатам в группах до лечения: *- $p < 0,05$; **-* $p < 0,01$.

Согласно полученным результатам, на фоне лечения препаратами Каберголин и Цефанорм® отмечается достоверное улучшение когнитивной функции пациенток. При этом, на фоне лечения каберголином нами выявлено достоверные повышения средних баллов, и это отмечается во всех 3 группах (1гр.- $29,1 \pm 1,4$ баллов, $p < 0,05$; 2гр.- $27,6 \pm 2,8$ баллов, $p < 0,01$; 3 гр.- $25,8 \pm 2,5$ баллов; $p < 0,001$). Применение препарата Цефанорм® показало улучшение исследуемых показателей в 1 и 2 группах (1гр.- $28,8 \pm 1,6$ баллов, $p < 0,05$; 2гр.- $26,5 \pm 1,8$ баллов, $p < 0,01$), тогда как в 3 группе достоверного повышения средних баллов не выявлено ($20,2 \pm 2,4$ баллов).

На основании выполненного нами анализа динамики показателей опросников до и после лечения в сравниваемых группах мы пришли к заключению, что ГПРЛ оказывает негативное влияние на состояние когнитивной функции у женщин. Лечение двух групп нам показало, что снижение ПРЛ под влиянием Каберголина и Цефанорм® оказывало благоприятный эффект на когнитивную функцию, но более достоверно у пациенток, получавших Каберголин.

Таким образом, проведенное нами сравнительное исследования влияния препаратов Каберголин и Цефанорм® показало достоверное улучшение липидного спектра и показателей углеводного обмена у обследованных пациенток, что в свою очередь приводит к снижению коэффициента атерогенности и иНОМА. Снижение уровня ПРЛ у пациенток с функциональной ГПРЛ на фоне лечения благоприятно повлияло и на когнитивные функции. При этом, применение препарата каберголин показало нам достоверное улучшение исследуемых параметров во всех 3 группах, тогда как эффективность препарата Цефанорм® зависела от первоначального уровня ПРЛ и при выраженной ГПРЛ (45 и более нг/мл) не оказывало достаточного клинического улучшения. Исходя из вышеизложенного, применения препарата Цефанорм® при лечении функциональной ГПРЛ является достаточно эффективным и рекомендуется назначать при небольшой и умеренной ГПРЛ

Рисунок 33 Алгоритм диагностики и лечения женщин с фГПРЛ.

Алгоритм диагностики и лечения женщин с фГПРЛ.

Жалобы: лакторея, головные боли, НМЦ, избыточный вес, бесплодие, снижение памяти, концентрации внимания, депрессия

Сбор анамнеза; объективный осмотр, исключить физиологическую лакторею, заболевания щитовидной железы

Определение ур. ПРЛ → Если в норме → наблюдение

Если повышено

Лекарствен. ГПРЛ

Да

Отмена препаратов группы: седативные: прозулин, amitriptilin.
Противорвотные: церукал, мотилиум; а/б; макролиды; противосудорожные средства; бл.Н2 гист.:ранитидин, ребагит; эстрогены др.

Нет

МРТ Гипофиза

Нет опухоли

Есть опухоль

Лечение согласно стандартам диагн. и лечения

Если отмена препарата не возможна

Лечение основного заболевания вместе со специалистом

фГПРЛ

Ур. ПРЛ=27-44,9 нг/мл

Ур. ПРЛ=45 нг/мл

Цифалорм а тмч 3-6 мес.

Каберголи и 3-6 мес.

Наблюдение

ВЫВОДЫ

1. Анализ гиперпролактинемических состояний у 850 пациенток выявил, что неопухолевая гиперпролактинемия (ГПРЛ) встречалась значительно чаще (66%, n=561), чем опухолевая (34%, n=289). При этом опухолевая ГПРЛ состояла пролактином (8%, n=75), соматотропином (1,3%, n=11), маммосоматотропиномы (1,2%, n=10), неактивных аденом (21,9%, n=181) и другие образований хиазмально-селлярной области (3,6%, n=12). Основными причинами неопухолевой ГПРЛ были: СПКЯ (28,3%), СПТС (18,3%), гипотиреоз (17,4%), эндометриоз матки и яичников (8,5%), прием лекарств (7,8%), ХНН (6,7%), патология печени (6,2%), длительное ношение ВМС (4,9%).

2. Клиническая картина фГПРЛ характеризовалась многообразием неспецифических симптомов, что затрудняло диагностику и чаще ассоциировалась ожирением (75%), артериальной гипертензией (39%) с гипертрофией левого желудочка (46,5%), сонном апноэ (27,5%), инсомнией (19%), депрессией (50%) и апатией (29%). В то же время как специфические проявления ГПРЛ-НМФ (43,5%), снижение либидо (57,5%), галакторея (26,5%), встречались реже и нередко оставались на втором плане в клинической картине заболевания.

3. Функциональная ГПРЛ в 91,6 % случаев сопровождалась метаболическими нарушениями. Избыточный вес был выявлен у 92% в т.ч. 17% избыточная масса тела, ожирение I степени — 60%, ожирение II степени — 15%. Уровень пролактина положительно коррелировал с окружностью талии ($r=0,415$), объемом бедер ($r=0,425$, $p<0,001$) и массой тела ($r=0,625$, $p<0,001$). Длительность ГПРЛ коррелировала с уровнем глюкозы крови ($r=0,395$, $p<0,001$). Нарушения углеводного обмена встречались у 40,5% пациенток (n=81), из них НГН — 24% (n=48), НТГ — 11% (n=22), вновь выявленный СД — 5,5% (n=11).

4. У пациенток с фГПРЛ, избыточной массой тела и ожирением выявлены повышение общего холестерина (группа 1: $5,4\pm 0,4$ ммоль/л, $p<0,05$; группа 2: $5,6\pm 0,3$ ммоль/л, $p<0,05$) и триглицеридов (группа 1: $3,8\pm 0,3$ ммоль/л, $p<0,001$; группа 2: $3,1\pm 0,6$ ммоль/л, $p<0,001$). Установлена корреляция между уровнем ПРЛ и общим холестерином ($r=0,329$, $p<0,01$), индексом НОМА ($r=0,473$, $p<0,001$), что свидетельствует о наличии инсулинорезистентности у этих пациенток.

5. Выявлено, что у 64,2% женщин репродуктивного возраста с фГПРЛ имелись когнитивные нарушения: нарушение внимания (51,2%), депрессия (50%), апатия и сужение круга интересов (29%) и инсомния (19%). Оценка по шкале MMSE выявила значимые когнитивные нарушения (группа 1: $26,5 \pm 2,8$ баллов; группа 2: $25,4 \pm 3,1$ баллов; группа 3: $22,6 \pm 1,9$ баллов; $p<0,001$). Основные проявления: снижение зрительной памяти (64,2%), концентрации внимания (51,5%), более выраженные при уровне ПРЛ ≥ 45 нг/мл. Чем дольше длится ГПРЛ, тем сильнее когнитивные расстройства, установлена отрицательная корреляция между длительностью ГПРЛ и

когнитивной функцией (Монреальская шкала: $r=-0,76$, $p<0,001$; MMSE: $r=-0,72$, $p<0,001$).

6. Прогрессирование ГПРЛ в течение более 3-4 лет приводит к нарастанию когнитивных нарушений: умеренные изменения (2 группа: $23,4 \pm 2,8$ баллов, $p<0,05$) → выраженные нарушения (3 группа: $19,6 \pm 2,1$ баллов, $p<0,001$). Выявлена корреляция между длительностью ГПРЛ и данными МРТ ($r=0,47$, $p<0,001$), что свидетельствует о мозговой атрофии и расширении желудочков у пациенток с длительной гиперпролактинемией.

7. Сравнительный анализ эффективности Каберголина и Цифанорма® показал, что оба препарата приводят к снижению уровня ПРЛ и улучшению специфических проявлений (НМФ, либидо, лакторея), метаболических -показателей липидного и углеводного обмена (снижение коэффициента атерогенности, НОМА-индекса) и также когнитивных функций, что подтверждает патогенетическую связь между гиперпролактинемией и когнитивной дисфункцией.

**SCIENTIFIC COUNCIL ON AWARDING
THE SCIENTIFIC DEGREE DSc.04/01.04.2023.Tib.161.01 AT
REPUBLICAN SPECIALIZED SCIENTIFIC AND PRACTICAL
MEDICAL CENTER OF ENDOCRINOLOGY NAMED AFTER
ACADEMICIAN Y.KH. TURAKULOVA**

**REPUBLICAN SPECIALIZED SCIENTIFIC AND PRACTICAL
MEDICAL CENTER OF ENDOCRINOLOGY NAMED AFTER
ACADEMICIAN Y.KH. TURAKULOVA**

Khalimova Nargiza Yusufovna

**DIAGNOSIS AND TREATMENT OF METABOLIC SYNDROME AND
NEUROCOGNITIVE DISORDERS IN HYPERPROLACTINEMIA**

14.00.03 – Endocrinology

**DISSERTATION ABSTRACT OF THE DOCTOR OF PHILOSOPHY (PhD)
ON MEDICAL SCIENCES**

TASHKENT – 2025

The theme of the dissertation of the Doctor of Philosophy (PhD) was registered at Higher Attestation Commission at Ministry of Higher Education, Science and Innovation of the Republic of Uzbekistan with number B2022.1 PhD/Tib2384

The dissertation was prepared at the Republican specialized scientific and practical medical center of endocrinology named after academician Y.Kh. Turakulova.

The abstract of the dissertation was posted in three (Uzbek, Russian, English (resume)) languages on the website of the Scientific Council at (www.endomarkaz.uz) and on the website of "ZiyoNet" information- educational portal at (www.ziynet.uz).

Scientific adviser: **Xolikova Adliya Amanullayevna**

Doktor of Medikal Sciences

Official opponents:

Najmutdinova Dilorom Kamaritdinovna

Doctor of Medical Sciences. Prof.

Djuraeva Aziza Shakhzadaevna

Candidate of Medical Sciences

Leading organization:

Tashkent Pediatric Medical Institut

The defense of the dissertation will take place on « ____ » _____ 2024 y., at ____ at the meeting of the Scientific Council DSc.04/01.04.2023.Tib.161.01 at the Republican specialized scientific and practical medical center of endocrinology named after academician Y.Kh. Turakulova (Address: 100125, Tashkent city, Mirzo Ulugbek district, Mirzo Ulugbek street. 56. Tel/fax: (+99871)262-27-02, e-mail: info@endomarkaz.uz).

The dissertation can be reviewed in the Information Resource Centre of the Republican specialized scientific and practical medical center of endocrinology named after academician Y.Kh. Turakulova, (registered No. ____), (100125, Tashkent city, Mirzo Ulugbek district, Mirzo Ulugbek street. 56. Tel/fax: (+99871)262-27-02).

Abstract of the dissertation sent out on « ____ » _____ 2024 year.

(mailing report №. ____ on « ____ » _____ 2024 year).

Khalimova Z.Yu.

Chairman of the Scientific Council awarding scientific degrees, Doctor of Medical Sciences

U.A. Mirsaidova

Scientific Secretary of the Scientific Council awarding scientific degrees, Candidate of Medical Sciences

G.A. Alimukhamedova

Chairman of the Scientific Seminar under the Scientific Council awarding scientific degrees, Doctor of Medical Sciences

INTRODUCTION (abstract of the PhD dissertation)

The aim of the study: assessment of metabolic homeostasis and neurocognitive functions in women with non-neoplastic forms of hyperprolactinemia, optimization of their treatment methods.

Research objectives:

- to study the structure of non-neoplastic SPM and its metabolic effects (anthropometry, glucose, glycated hemoglobin, insulin, HOMA index, lipid spectrum) in patients with HPRL, taking into account its duration
- to study the relationship between metabolic changes and the severity of HPRL
- To assess the status of neurocognitive functions (using the MMSE scales and the Montreal Neurocognitive Function Scale) in patients with hyperprolactinemia depending on its degree and duration
- to analyze the comparative and complex effect of Cabergoline and Cefanorm® on HPRL metabolic metabolism and neurocognitive functions in women with HPRL
- develop an algorithm for the diagnosis and treatment of patients with fHPRL.

Object of the study. The object of the study was 850 women who had HPRL established on the basis of clinical and hormonal studies. The selection of patients was carried out among women who applied to the Republican Specialized Scientific Practical Medical Center for Endocrinology named after Academician Y.Kh. Turakulov and the private clinic "Al-Vohid Shifo LLC." for the period from 2021 to 2023. The age of women ranged from 18 to 48 years, the average age was 33.5 ± 13.6 years. Of the 850 women, 561 had functional HPRL. Further, out of 561 patients, 200 were selected who met the inclusion criteria in our study.

Scientific novelty of the research.

In this work, for the first time, the mechanisms of the influence of prolactin on metabolic processes and cognitive function are comprehensively considered. The relationship between the duration of hyperprolactinemia, its severity and the development of metabolic disorders in patients with functional hyperprolactinemia has been established, which expands the existing knowledge about the role of prolactin in the regulation of carbohydrate and lipid metabolism and can serve as the basis for the development of new approaches to the treatment of metabolic disorders.

A connection between neurocognitive disorders and the duration of hyperprolactinemia in patients with functional hyperprolactinemia was revealed, which opens up new prospects in the study of the mechanisms of cognitive disorders and their correction.

The effectiveness of the phytopreparation "Cefanorm®" on metabolic metabolism and neurocognitive functions in women with functional hyperprolactinemia has been proven.

An algorithm for the diagnosis and treatment of patients with functional hyperprolactinemia has been developed..

Implementation of the research results. . Based on the results of the study, in order to increase the effectiveness of treatment for women with functional HPLC, the methodological recommendations “The importance of assessing neuro-cognitive impairments in women with functional hyperprolactinemia using the MMSE scale and the Montreal Cognitive Scale MoCA” were approved.

first scientific novelty: this work is the first to comprehensively examine the mechanisms of the influence of prolactin on metabolic processes and cognitive function. *The social effectiveness of scientific novelty is as follows.* A comprehensive study of the influence of prolactin on metabolic and neurocognitive processes contributes to a more effective assessment of the pathogenesis of complications in HPLC.

Economic efficiency of scientific novelty. Cost-effectiveness lies in the fact that with timely assessment of carbohydrate, lipid metabolism and neurocognitive function in patients with HPLC, functional complications of the central nervous system can be identified at an early stage. Timely prognostic calculations using MMSE/MoCA scales can contribute to the timely prescription of pathogenetic treatment, which helps prevent the development of neurocognitive complications. The cost of a 10-day hospitalization for patients with functional GPRL is 5.5-6.5 million soums. In turn, the price of one MMSE/MoCA test is 160 thousand soums. Every year the state/patient spends an average of 5.5 -6.5 million soums on the treatment of 1 patient with functional GPRL, which is 35 times more expensive for the state. With outpatient treatment for depression, these costs will be significantly reduced.

Conclusion: Diagnosis of metabolic and neurocognitive disorders in HPLC is the basis of pathogenetic treatment.

second scientific novelty: a relationship has been established between the duration of hyperprolactinemia, the degree of its severity and the development of metabolic disorders in patients with functional hyperprolactinemia, which expands existing knowledge about the role of prolactin in the regulation of carbohydrate and lipid metabolism and can serve as the basis for the development of new approaches to the treatment of metabolic disorders. *The social effectiveness of scientific novelty is as follows.* Research work to expand knowledge about the role of prolactin in the regulation of carbohydrate and lipid metabolism will help substantiate new approaches to the pathogenetic treatment of HPLC depending on its etiology and duration.

Economic efficiency of scientific novelty. Patients with HPLC receive long-term conservative treatment with D-receptor agonists on an outpatient basis. With proper management of the patient, there will be no need for hospital treatment and the necessary funds will be allocated/spent for the purchase of all necessary medications, including for the treatment of carbohydrate and lipid disorders.

Conclusion: Patients with HPLC need not only normalization of prolactin levels, but also treatment of carbohydrate and lipid disorders.

third scientific novelty: a connection has been identified between neurocognitive disorders and the duration of hyperprolactinemia in patients with functional hyperprolactinemia, which opens up new perspectives in the study of the mechanisms of cognitive disorders and their correction. *The social effectiveness of scientific novelty is as follows.* Identification of the relationship between neurocognitive impairment and the duration of hyperprolactinemia in patients with fGPRL contributes to expanding knowledge about the mechanisms of cognitive impairment in this cohort of patients.

Economic efficiency of scientific novelty. The economic effect can be achieved through timely diagnosis of HPLC and reducing its duration. This will prevent neurocognitive and metabolic disorders. Thus, on average, patients with HPLC and neurocognitive and metabolic disorders receive inpatient treatment on average once a year (on average 5.5 -6.5 million soums per course of treatment). Patients with severe complications of GPRL are treated twice a year in the hospital due to the presence of metabolic complications (obesity 1-2 degrees, hyperinsulinemia, dyslipidemia, etc.), which requires more than 13 million soums. With proper management of the patient, there will be no need for inpatient treatment and savings will range from 6.5 to 13 million soums per patient per year.

Conclusion: Patients with severe complications of HPLC need compensation for them.

fourth scientific novelty: the effectiveness of the herbal medicine “Cefanorm®” on metabolic rates and neurocognitive functions in women with functional hyperprolactinemia has been proven. *The social effectiveness of scientific novelty is as follows.* The results obtained in the research work to study the degree of effectiveness of the use of the herbal medicine “Cefanorm®” are of great practical importance.

Economic efficiency of scientific novelty. If the cost of the drug Cabergoline is from 250 to 350 thousand soums (24 tablets) per 1 package, then the cost of the drug “Cefanorm®” is from 100 to 150 thousand soums (30 capsules) per 1 package. On average, patients are recommended from 6 to 8 packages of drugs for 12 months. The drug "Cefanorm®" costs 2 times less.

Conclusion: Treatment of HPLC with the herbal medicine “Cefanorm®” turned out to be cost-effective by reducing the cost of treating patients.

fifth scientific novelty: an algorithm for the diagnosis and treatment of patients with functional hyperprolactinemia has been developed, which has been introduced and used in medical healthcare practice, including the Russian National Research Medical Center of Endocrinology. acad. Y.H. Turakulova Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan, Tashkent Regional Multidisciplinary Clinic (No. __ dated __ 2023). *The social effectiveness of scientific novelty is as follows.* The development and implementation of an algorithm for the diagnosis and treatment of patients with fGPRL is of great importance in practical healthcare, starting from the primary care level, as it

allows us to see the pathogenesis, diagnosis and treatment of complications in a new way.

Economic efficiency of scientific novelty. Timely diagnosis and treatment of depression in HPPD significantly improves the quality of life of patients. So, if inpatient treatment for patients/state with HPPD and MCI, depression costs 5.5 million soums per year, then for patients without these complications it costs 250-500 thousand soums (the price of 3 months of treatment with antidepressants), which is 22 times cheaper .

Conclusion: The practical implementation of the obtained scientific results made it possible to carry out research and create an effective system for assessing the quality of life of women with functional hyperprolactinemia in medical institutions.

The structure and volume of the dissertation. Approbation of study results. The results of this study were discussed at international and republican scientific and practical conferences: November 3, 2021, Tashkent, at the Republican Scientific and Practical Conference on Topical Issues of Endocrinology, dedicated to the memory of Academician Y.Kh. Turakulov, March 25, 2022, Tashkent, October 24, 2023, Tashkent.

Publication of study results. 10 scientific works were published on the topic of the dissertation, of which: 5 journal articles, including 3 in republican and 2 in foreign journals recommended by the Higher Attestation Commission of the Republic of Uzbekistan for the publication of the main scientific results of doctoral dissertations, as well as 1 methodological recommendations, 5 theses (locally - 3, in the far abroad - 2).

Structure and scope of the dissertation: The dissertation is printed on 131 pages of typewritten text, consists of an introduction, a review of literature, material and research methods, 5 chapters of own research, conclusions, conclusions, practical recommendations, a list of literature and 2 appendices. The dissertation is illustrated with 23 tables, 9 diagrams and 4 drawings. The list of literature used consists of 155 published sources in foreign languages and 35 on the river.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; Part I)

1. Kholikova A.A Khalimova N.Y Urmanova Y.M., Khaydarova R.T., Features of metadolic and neurocognitive disorders in women with functional hyperprolactinemia in patients with hyperprolactinemia syndrome. // Web of science Bio Gecko A Journal for New Zealand Herpetology.-2023-Vol 12- Iss03- ISSN-NO: 2230-5807 page. (14.00.00;)
2. Халимова З.Ю., Холикова А.А., Халимова Н.Ю. Нарушения липидного обмена у пациенток с гиперпролактинемией. // журнал Проблемы биологии и медицины. -2023- №2-(143)- С. 8-11. (14.00.00;)
3. Холикова А.О., Халимова Н.Ю., Клинические проявления метаболического синдрома при гиперпролактине// Вестник Ассоциации Пульмонологов Центральной Азии. -2024- Декабрь- ISSN 2181-4988-выпуск 3- №5-С. 26-32. (14.00.00;)
4. Холикова А.О., Халимова Н.Ю., Нейрокогнитивные нарушения у женщин с функциональной гиперпролактинемией, оценка с помощью международных шкал—MMSE и Монреальской когнитивной шкалы(MoCA)// Вестник Ассоциации Пульмонологов Центральной Азии. -2024- Декабрь- ISSN 2181- 4988- Выпуск 3- №4- С. 122-126. (14.00.00;)
5. Халимова З.Ю., Холикова А.О., Халимова Н.Ю., Обидова Д. Х., Метаболический синдром у пациенток с гиперпролактинемией.// Interaction of society and science: problems and prospects. Лондон. Англия сборник III.Международная научнопрактическая конференция -2021- Октябрь- 05-08- С.225-227. (14.00.00;)
6. Холикова А.О., Халимова Н.Ю., Частота заболеваний щитовидной железы у пациенток с гиперпролактинемией.//Journal Of Cardiorespiratory Research -2021-ISSN:2181-0974- 178-179page. (14.00.00;)
7. Холикова А.О., Халимова Н.Ю., Частота метаболических нарушений у пациенток с гиперпролактинемией.//Journal Of Cardiorespiratory Research -2021-ISSN:2181-0974-179-180page. (14.00.00;)

Ибӯлим (II қисм; Part II)

1. Kholikova A.A., Khalimova N.Y., Evaluation of neurocognitive dysfunction in women with functional hyperprolactinemia. // ENEA 8. ENEA Workshop on Precision Pituitary Medicine.-2023- 7-9 December. -287-Munchin Germani.
2. А.О.Холикова., Н.Ю.Халимова ., Результаты оценки нейрокогнитивных нарушений женщин с функциональной гиперпролактинемией с помощью шкалы MMSE и Монреальской когнитивной шкалы (MoCA) // Материалы научно –практической конференции Туракуловские чтения. RE-HEALTH.- 2023- 4(20)-ISSN:2181-0443- С.155-161.
3. А.О.Холикова., Н.Ю.Халимова ., Метаболические нарушения при гиперпролактинемии // Тиббиётда янги кун журналининг -2021-Октябрь-10/1-С.322-327.
4. А.О.Холикова., Н.Ю.Халимова ., Методические рекомендации: «Значение оценки нейрокогнитивных нарушений у женщин с функциональной гиперпролактинемией с помощью шкалы MMSE и Монреальской когнитивной шкалы (MoCA)»// Фан ва таълим полиграф МЧЖ босмахонасида чоп этилди. Тошкент ш. Дурмон Йули кучаси,24- уй.
5. Холикова А.А Халимова Н.Ю., Нарушения липидного обмена у пациенток с функциональной гиперпролактинемией //Endokrinologiyaning dolzarb muammolari: xalqaro ilmiy-amaliy anjumani materiallari toplami – 2023-С.151.
6. Kholikova A. A., Khalimova N.Y., Metabolic and neurocognitive disorders in women with functional hyperprolactinemia in patients with functional hyperprolactinemia //Endokrinologiyaning dolzarb muammolari: xalqaro ilmiy-amaliy anjumani materiallari toplami – 2023--152 page.
7. Холикова А.А Халимова Н.Ю., Развитие осложнений акромегалии у оперированных больных// Проблемы биологии и медицины -2022-Май-123-125.
8. Халимова З.Ю, Уралова Д.У, Сафарова М.С, Халимова Н.Ю., Современные подходы лечения гиперпролактинемии при пролактиномах у женщин // Узбек тиббиёт Журнали -2020-№SI3-ISSN 2181- 0664-SI-3-С.166-177.
9. Халимова З. Ю, Холова Д. Ш, Халимова Н. Ю., Эпигенетические аспекты развития неактивных аденомгипофиза// Узбек тиббиёт Журнали-2020-№SI-3-ISSN 2181- 0664 -SI-3 С.90-95.