

**«МАРАТ ОСПАНОВ АТЫНДАҒЫ БАТЫС ҚАЗАҚСТАН МЕДИЦИНА
УНИВЕРСИТЕТІ»
КОММЕРЦИЯЛЫҚ ЕМЕС АКЦИОНЕРЛІК ҚОҒАМ**

**Философия докторы (PhD) дәрежесін алуға бағытталған
диссертациялық жұмыстың
АННОТАЦИЯСЫ**

**Біріншілік дисменореясы бар жасөспірім қыз балаларға
D дәруменінің профилактикалық дозасын қабылдаудың кортизолға әсері**

Білім беру бағдарламасы 8D10102 - «Медицина»

КУЛЬЖАНОВА ДИНАРА САНДИБАЕВНА

Ғылыми кеңесшілері:

PhD, қауымдаст.профессор Аманжолқызы А.,
PhD, м.ғ.к., қауымдаст.профессор СапарбаевС.С.

Шетелдік ғылыми кеңесші:

Lithuanian University of Health Sciences, Kaunas,
Lithuania. MD, PhD Professor,
Stankevicius Edgaras

Ақтөбе, 2026

Өзектілігі

Біріншілік дисменорея (БД) жасөспірімдік кезеңдегі ең жиі кездесетін гинекологиялық мәселелердің бірі болып табылады және әртүрлі эпидемиологиялық зерттеулердің деректері бойынша қыз балалар мен жас әйелдердің 60–94%-ында анықталады. БД тек айқын ауырсыну синдромымен ғана емес, сонымен қатар өмір сүру сапасының, оқу және әлеуметтік белсенділіктің едәуір төмендеуімен, сондай-ақ мазасыздық-депрессиялық бұзылыстардың қалыптасуымен сипатталады.

БД патогенезі туралы қазіргі көзқарастар оны тек простагландиндік теория аясында ғана емес, орталық ауырсыну механизмдерінің, созылмалы стресстің және гипоталамус-гипофиз-бүйрекүсті (ГГБ) осінің дисфункциясының қатысуымен жүретін күрделі нейроэндокриндік синдром ретінде қарастырады. Осы тұрғыда стресс гормоны болып табылатын кортизолға ерекше назар аударылады, өйткені оның секрециясы мен циркадтық ырғақтарының өзгеруі ауырсыну сезімталдығының күшеюімен, нейроқабыну үдерістерімен және, әсіресе пубертаттық кезеңде, менструалдық цикл реттелуінің бұзылыстарымен өзара байланысты.

Соңғы жылдары D дәрумені біріншілік дисменореяның патогенезінде реттелетін маңызды фактор ретінде қарастырылып отыр. Рандомизацияланған бақыланатын зерттеулер мен метаанализдерді қоса алғанда, ауқымды деректер жинақталған, олар D дәрумені тапшылығын түзету, әдетте терапиялық немесе жоғары дозаларда қолданылғанда, менструалдық ауырсыну қарқындылығының төмендеуіне, стероидты емес қабынуға қарсы препараттарға деген қажеттіліктің азаюына және пациенттердің психоэмоционалдық жағдайының жақсаруына алып келетінін көрсетеді. Аталған зерттеулердің басым бөлігі D дәруменінің ауырсыну синдромы мен біріншілік дисменореяның клиникалық ағымына әсерін бағалауға бағытталған, ал қолданылған дозалар, әдетте, профилактикалық деңгейден едәуір жоғары болған.

Сонымен қатар D дәруменінің біріншілік дисменореяның нейроэндокриндік механизмдеріне, атап айтқанда кортизол деңгейіне және ГГБ осінің функционалдық күйіне әсері жеткілікті деңгейде зерттелмеген. Қолда бар деректер фрагментарлы сипатта болып, көбіне ересек әйелдердің, депрессиялық бұзылыстары немесе метаболизмдік ауытқулары бар тұлғалардың гетерогенді топтарында алынған және біріншілік дисменореясы бар жасөспірім қыз балаларда өте сирек зерттелген. Әсіресе жасөспірімдер практикасында ең қауіпсіз әрі қолдануға қолайлы саналатын D дәруменінің нақты профилактикалық дозаларының әсерін бағалайтын зерттеулер жеткіліксіз. Біріншілік дисменореясы бар жасөспірім қыз балаларда D дәрумені гиповитаминозын түзету мен кортизол секрециясының өзгерістері арасындағы байланысты бағалайтын жүйелі зерттеулер қазіргі уақытқа дейін жүргізілмеген.

Осылайша, D дәруменінің біріншілік дисменореяның клиникалық симптоматикасына оң әсерін көрсететін деректер мен жасөспірімдерде кортизол секрециясын және стресс-индуцирленген нейроэндокриндік реттелу

тетіктерін реттеудегі ролін ғылыми тұрғыдан түсінудің жеткіліксіздігі арасында айқын ғылыми алшақтық сақталуда. Жасөспірімдердің репродуктивтік денсаулығын қорғау Қазақстан Республикасының Денсаулық сақтауды дамытудың 2020–2025 жылдарға арналған мемлекеттік бағдарламасында басым стратегиялық бағыт ретінде айқындалуына байланысты, біріншілік дисменореяның патогенезін тереңдетіп зерделеу, оны ерте кезеңде анықтау және патогенетикалық тұрғыдан негізделген түзету әдістерін әзірлеу ерекше өзектілікке ие болып отыр. Ұсынылып отырған зерттеу қазіргі заманғы медицинаның өзекті міндеттерін шешуге бағытталған, атап айтқанда: аурудың нейроэндокриндік реттелу механизмдері туралы түсінікті тереңдетуге, D дәруменін қолдануға негізделген профилактикалық ықпал етудің жаңа ғылыми негіздерін қалыптастыруға, сондай-ақ біріншілік дисменореясы бар жасөспірім қыз балаларды жүргізудің жекелендірілген, патогенезге бағытталған стратегияларын әзірлеуге мүмкіндік береді.

Зерттеу мақсаты:

Біріншілік дисменореясы бар жасөспірім қыз балалардағы D дәруменін профилактикалық дозаларын қабылдағанға дейінгі және кейінгі кортизол деңгейіне әсерін бағалау.

Зерттеу міндеттері:

1. Біріншілік дисменореясы бар жасөспірім қыз балалардағы D дәруменін профилактикалық дозаларын қабылдағанға дейінгі және кейінгі сілекейдегі кортизолдың тәуліктік ырғағын зерттеу.
2. Біріншілік дисменореясы бар жасөспірім қыз балалардағы D дәруменін профилактикалық дозаларын қабылдағанға дейінгі және кейінгі D дәруменінің деңгейін салыстыру.
3. Біріншілік дисменореясы бар жасөспірім қыз балалардағы D дәруменін профилактикалық қабылдаумен тәуліктік кортизол деңгейі және ауырсыну қарқындылығы арасындағы өзара байланыстарын зерттеу.

Ғылыми жаңалығы:

1. Қазақстанда алғаш рет 13–16 жас аралығындағы біріншілік дисменореясы бар жасөспірім қыз балалар арасында D дәруменінің профилактикалық дозасын қолдана отырып, қос соқыр, рандомизацияланған, плацебо-бақыланатын зерттеу жүргізілді.
2. Алғаш рет біріншілік дисменореясы бар жасөспірім қыздарда сілекейдегі кортизолдың тәуліктік ырғағы (тәулік ішінде төрт рет өлшеу арқылы) D дәруменінің профилактикалық дозаларын және плацебонь үш ай бойы қабылдағанға дейін және кейін бағаланды.
3. Алғаш рет D дәруменінің профилактикалық дозасын қабылдаудың кортизолдың тәуліктік ырғағына әсері, сондай-ақ оның ауырсыну қарқындылығымен өзара байланысы зерттелді.

Теориялық және тәжірибелік маңыздылығы:

1. Алынған деректер D дәруменінің профилактикалық дозасын қабылдаудың жасөспірім қыз балалардағы кортизолдың тәуліктік ырғағына (сілекейден төрт мәрте анықтау арқылы), сондай-ақ ауырсыну қарқындылығына әсерін

сипаттай отырып, денсаулық сақтау саласының барлық бағытындағы дәрігерлер үшін уақтылы әрі сапалы клиникаға дейінгі тексеруді жүргізуге арналған қосымша құнды ақпарат болып табылады. Өз кезегінде, бұл деректер біріншілік дисменореяның алдын алу шараларын таңдауда әдістемелік негіз ретінде пайдаланылуы мүмкін.

2. D дәруменінің деңгейі бойынша алынған нәтижелер емдеу хаттамасына өзгерістер мен толықтырулар енгізуге, біріншілік дисменореядағы ауырсыну қарқындылығын ерте диагностикалауға және алдын алуға мүмкіндік береді. Алынған мәліметтерге сүйене отырып, D дәруменінің профилактикалық дозаларын қабылдау жасөспірім қыз балалардағы біріншілік дисменорея кезінде кешенді емдеудің, алдын алудың және ауырсыну қарқындылығын төмендетудің маңызды құрамдас бөлігі болуы мүмкін.

Қорғауға шығарылған ережелер:

1. Бастапқы дисменореясы бар жасөспірім қыздардың D дәруменін профилактикалық қабылдауы кортизол секрециясының физиологиялық күнделікті ырғағын бұзбайтыны, бірақ таңертең және кешке оның деңгейінің төмендеуіне қолайлы үрдіске ықпал ететіні анықталды, бұл күндізгі ауырсыну синдромының төмендеуімен байланысты.

2. D дәруменінің профилактикалық дозасын (4000 ХБ) үш ай бойы қабылдау біріншілік дисменореясы бар жасөспірім қыз балаларда оның сарысулық деңгейінің статистикалық тұрғыдан мәнді жоғарылауына алып келетіні дәлелденді. D дәруменін қабылдау аясында ауырсыну қарқындылығының төмендеуі оның гипоталамус-гипофиз-бүйрекүсті осіне ықпалымен байланысты болып, бұл біріншілік дисменорея кезінде кортизол деңгейі мен D дәрумені және ауырсыну қарқындылығы арасындағы анықталған корреляциялық байланыстар арқылы расталды.

3. Регрессиялық талдау нәтижелері бойынша D дәруменінің деңгейі біріншілік дисменорея кезіндегі ауырсыну синдромына қатысты тәуелсіз қорғаныш факторы болып табылатыны, ал кортизолдың таңертеңгі және кешкі уақыттардағы жоғары деңгейлері ауырсынудың күшеюі үшін сенімді қауіп факторлары ретінде әсер ететіні дәлелденді.

Жұмыстың апробациясы

Диссертациялық жұмыстың негізгі қағидалары Марат Оспанов атындағы Батыс Қазақстан медицина университетінің Ғылыми кеңесі мен ғылыми мәселелік комиссиясының кеңейтілген отырыстарында баяндалды.

Зерттеу нәтижелері ғылыми-практикалық конференцияларда баяндалды:

1. AP09563004 «Біріншілік дисменореясы бар жасөспірім қыз балалардағы сүйек тінінің минералды тығыздығының жағдайы мен метаболизм ерекшеліктері» атты ғылыми-техникалық жоба аясында өткізілген Дүниежүзілік остеопорозға қарсы күрес күніне орайластырылған Қазақстанның жақын және алыс шетелдердің медициналық білім беру ұйымдары арасында «Қазіргі заманғы медицина: жаңа тәсіл және өзекті зерттеулер» атты халықаралық ғылыми-практикалық конференциясы

(Қазақстан, Ақтөбе қаласы, 10 қазан 2021ж.) Литва, Каунас, Medicine volume 57, Supplement 2, 2021. Тақырып: «Vitamin D status in adolescent girls with primary dysmenorrhea», ауызша баяндама;

2. Марат Оспанов атындағы Батыс Қазақстан медицина университетінің студенттік ғылыми қоғамының 65 жылдығына арналған «Ғылым: Кеше, Бүгін, Ертең» атты жас ғалымдардың LXII халықаралық ғылыми конференциясы (Қазақстан, Ақтөбе, 27 сәуір 2023ж). Тақырып: «Эффективность применения витамина D при первичной дисменорее у девочек-подростков», ауызша баяндама;

3. Еуропалық физиологиялық қоғамдар федерациясымен ұйымдастырылған (FEPS) «PHYSIOLOGY IN FOCUS 2023» атты халықаралық ғылыми конференциясы, Эстония, Таллин, 14-16 қыркүйек 2023ж. Тақырып: «Vitamin D and primary dysmenorrhea: RCTs», постерлік баяндама;

4. «Астана медицина университеті» КЕАҚ-ның 60 жылдығына арналған Қазақстан және Орталық Азия физиологтарының халықаралық қатысуымен ІХ конгресі (Қазақстан, Астана, 19-20 маусым 2024ж). Тақырып: «Evaluating the effectiveness of vitamin D in managing PMS symptoms in adolescent girls with primary dysmenorrhea», ауызша баяндама.

Диссертация тақырыбы бойынша жарияланымдар

Диссертация тақырыбы бойынша 8 ғылыми баспа жұмыстары жарияланды. Оның ішінде Web of Science және Scopus ақпараттық базасында индекстелінетін халықаралық журналдарда 2 мақала - «Bangladesh Journal of Medical Science» (56 процентиль 2025ж) және «Endocrine and Metabolic Science» (33 процентиль 2025ж); Қазақстан Республикасының Білім және ғылым саласында сапаны қамтамасыз ету комитетімен ұсынылған ғылыми басылымдарда 3 мақала - «Reproductive medicine» и «Astana medical journal», халықаралық ғылыми-практикалық конференция жинағында – 3 тезис.

Автордың жеке қосқан үлесі

Автор зерттеуге қатысушыларды тарта білді, жасөспірім қыз балалар мен ата-анасынан (немесе қамқоршысынан) зертханалық зерттеулерге қатысуға жазбаша ақпараттық келісім алып, зертханалық зерттеуге жасөспірім қыз балаларды жіберіп отырды, D дәрумені мен плацебо қабылдағанға дейін және кейін қатысушыларды бақылады, электрондық деректер көзін құрды, алынған зерттеу нәтижелерін статистикалық өңдеу мен талдау жасады, диссертациялық жұмыстың бөлімдерін және мақалалар мен баяндамаларды дайындады.

ЗЕРТТЕУ ОБЪЕКТІСІ МЕН ӘДІСТЕРІ

Аталған ғылыми-зерттеу жұмысы Марат Оспанов атындағы Батыс Қазақстан медицина университетінің қалыпты физиология кафедрасының базасында, сондай-ақ «Облыстық перинаталдық орталықтың консультативтік-диагностикалық орталығы» АҚ және «ОЛИМП» клиникалық-диагностикалық зертханасында орындалды және 2022–2023 жылдары ЖОО ішілік қаржыландырумен жүзеге асырылған «Біріншілік дисменореясы бар

жасөспірім қыз балалардағы етеккір циклінің нейроэндокриндік реттелуіне D дәруменінің әсері» тақырыбындағы университетшілік ғылыми-техникалық жобаның бір бөлігі болып табылады.

Марат Оспанов атындағы Батыс Қазақстан медицина университетінің Жергілікті этикалық комитетінің 2021 жылғы 19 қарашадағы №9 хаттамасымен бекітілген.

Зерттеу дизайны: екі реттік соқыр плацебомен бақыланатын рандомизацияланған зерттеу.

Зерттеу объектілері: 13 пен 16 жас аралығындағы біріншілік дисменореямен тіркелген жасөспірім қыз балалар.

Дәл 13-16 жаста біріншілік дисменорея белгілерінің басталуы және олардың ең жоғары айқындылығы жиі байқалады. Бұл жыныстық жетілу кезінде қыз баланың ағзасында болатын физиологиялық өзгерістерге байланысты. Менархенің орташа жасы 11-14 жасты құрайды.

Зерттеуге қосу критерийлері:

- 13 жастан 16 жасқа дейінгі жасөспірім қыз балалар;
- қалыптасқан етеккір циклі (24-38 күн ішінде), менархе 1 жыл ішінде;
- алғаш рет анықталған біріншілік дисменорея белгісі;
- визуалды аналогтық шкала (ВАШ) бойынша ауырсынуды 3 баллдан жоғары және 9 баллдан төмен сипаттаған қыз балалар;

Зерттеуге алып тастау критерийлері:

- жамбас қуысы ағзаларының аурулары мен даму ақаулары бар қыз балалар;
- жамбас қуысы аймағында жүргізілген хирургиялық отадан кейінгі жағдай;
- анамнезінде анықталған неврологиялық және психиатриялық ауытқулары бар қыз балалар;
- гормоналдық препараттарды қабылдаған жасөспірім қыз балалар.

Үлгі көлемі «Ері InfoTM» және Raosoft.com сайтында онлайн калькуляторлары көмегімен есептелді. Үлгі көлемін есептеу кезінде келесі көрсеткіштер қолданылды: сенімділік интервалы – 95%, зерттеу қуаты - 80%, қателік шегі 5% құрады, сенімділік деңгейі - 95%, формула бойынша есептеулер ұсынылған ең аз іріктеу көлемі анықталды – әр топта 66 қатысушы, жалпы саны $n=132+20\%=158$ осы зерттеу үшін.

Ақтөбе қаласының 18 орта білім беру мекемелерінде жиналыстар мен түсіндіру жұмыстары жүргізіліп, БД бар жасөспірім қыз балалардың тізімі алынды.

Зерттеудің объективтілігін қамтамасыз ету үшін жасөспірім қыз балаларды топтарға бөлу кездейсоқ іріктеу әдісімен жүзеге асырылды. Зерттеудің бастапқы кезеңінде келген тәуелсіз сарапшы қатысушылардың жалпы санына сәйкес келетін бірегей кездейсоқ сандар тізбегін жасау үшін арнайы бағдарлама қолданылды. Әрі қарай, кездейсоқ тағайындау алгоритмін қолдана отырып, қатысушылар D дәруменін (4000 ХБ, таблеткалар, өндіруші Польша) үш ай бойы күн сайын негізгі топқа (n=96) және плацебо (таблеткалар - түсі, көрінісі, дәмі мен иісі зерттелетін дәріден аумайтын, организмге әсері жоқ дәрі түрі) қабылдайтын бақылау тобына (n=95) бөлінді. Зерттеуге қатысушылар да, зерттеушілер де әр топтың қандай препаратты

қабылдайтынын білмеуі үшін дәрілерді тәуелсіз сарапшы орап, таңбалаған. Зерттеу соңында, зерттеушілер қатысушылар нөмірлерінің тізіміне және олардың тиісті дәрілік формаларына ғана жеткізді. Бұл тәсіл жүйелі қателерді азайтуға, зерттеу нәтижелерінің максималды объективтілігін қамтамасыз етуге және негізгі сипаттамалар бойынша топтардың салыстырмалылығын қамтамасыз етуге мүмкіндік берді.

Қазіргі уақытта D дәрумені қоспаларының оңтайлы дозасына қатысты жаһандық келісім болмағандықтан, бұл доза әр елдің қолданыстағы ұсыныстарын ескере отырып таңдалды, яғни қолайлы профилактикалық доза 10000 ХБ дейін, ал 4000 ХБ дозасы – бұл барлық адамдар үшін, соның ішінде туғаннан бастап балалар үшін де күнделікті қабылдауға арналған қауіпсіз дозаның жоғарғы шегі болып табылады.

Плацебо – клиникалық зерттеуге қатысатын дәрілік препаратқа сыртқы көрінісі және органолептикалық қасиеттері бойынша толықтай ұқсас, алайда құрамында белсенді фармакологиялық заты жоқ препарат. Зерттеуде пайдаланылған плацебо таблеткалары 2019 жылғы 26 наурыздағы № 64566579DD фармацевтикалық лицензиясы бар «ТК Фарм Ақтобе» ЖШС-де өндірілген, Қазақстан. Өнім өндірісі Қазақстан Республикасының тиісті өндірістік тәжірибесі стандартының (ҚР GMP) талаптарына сәйкес жүргізілді. Плацебо таблеткаларының сапа талаптарына сәйкестігін растау үшін тиісті сынақтар жүргізілді (2022 жылғы 11 маусымдағы № 25 сынақ хаттамасы).

Жалпы зерттеудің басынан аяғына дейін 191 қыз баланың 168-і ғана жетті. Қатысушылар санының азаюы негізінен сырқаттануға байланысты (n=9), тұрғылықты жерінің өзгеруіне (n=7) және дәрумен немесе плацебонь уақытылы қабылдамауына (n=7) байланысты болды. Соған қарамастан, жүргізілген талдау зерттеудің статистикалық қуаты топтар арасындағы маңызды айырмашылықтарды анықтау үшін жеткілікті болғанын көрсетті.

Одан әрі зерттеу стандартты хаттама бойынша консультативтік-диагностикалық орталықта, Ақтөбе қаласындағы облыстық перинаталдық орталықтың балалар және жасөспірімдер гинекологының қабылдауында жүргізілді. Кездесуде шағымдар жиналды, толық ауру тарихы, антропометриялық өлшемдер (салмақ, бой, ДСИ) және визуалды аналогтық шкала (ВАШ) арқылы ауырсыну қарқындылығын бағалау жүргізілді.

Ауырсынуды бағалау үшін ең көп таралған құралдардың бірі визуалды аналогтық шкала болып табылады. Бұл кең таралған әдіс - сандық бағалау шкаласы, онда пациент ауырсынудың қарқындылығын көрсететін 0-ден 10-ға дейінгі сандарды таңдайды. Ауырсынудың ауырлық дәрежесін талдау кезінде ауыру дәрежесінің келесі градациясы қабылданды: 0 балл – ауырсыну жоқ, 1-2 балл – жеңіл ауырсыну, 3-4 балл – орташа ауырсыну, 5-6 балл – орташа-ауыр ауырсыну, 7-8 балл – қатты ауырсыну, 9-10 балл - шыдатпайтын ауырсыну. Ауырсынуы жоқ және шұғыл медициналық көмекті қажет ететін ең жоғары ауырсынуы бар қыз балалар зерттеуге кірмеді.

БД бар барлық жасөспірім қыз балалар арасында іштің төменгі бөлігіндегі ауырсынудың органикалық себептерін жоққа шығару мақсатында

кіші жамбас мүшелерінің ультрадыбыстық зерттеуі (УДЗ) жүргізілді. Трансабдоминалды УДЗ жасөспірім қыздардағы жамбас мүшелерін тексерудің қауіпсіз және ауырсынусыз әдісі болып табылады. Ол жатыр, аналық бездері, қуық сияқты мүшелерді визуализациялауға және олардың жағдайын бағалауға мүмкіндік берді. Зерттеу іштің алдыңғы қабырғасы арқылы жүзеге асырылды және қарсы көрсетілімдері болған жоқ. Жамбас мүшелерін жақсы визуализациялау үшін қуық қалыпты түрде толтырылуы үшін зерттеуден 1-1,5 сағат бұрын жеткілікті мөлшерде сұйықтық ішу ұсынылды.

Зерттеу барысында барлық жасөспірім қыз балалар мен олардың ата - аналарына зерттеудің мақсаты және оны өткізу кезіндегі процедуралар туралы толық ақпарат берілді. Әрбір қатысушыдан жазбаша ақпараттық келісім алынды және оған қатысуға ерікті келісімі немесе зерттеудің кез келген кезеңінде бас тарту құқығы бар екені айтылды.

Сілекейдегі кортизолдың және қан сарысуындағы 25(OH) D дәруменінің деңгейлерін анықтау ҚДЗ «ОЛИМП» зертханасында жүргізілді. Талдаулар зерттеудің басында және араласудан кейін үш айдан соң алынды.

Талдау материалын инвазивті емес жинау (сілекей алу амбулаториялық негізде мүмкін) жасөспірімдер арасында оңай орындалады, өйткені ол ауруханаға бару және тамырдан қан алумен байланысты стресстік жағдайларды болдырмайды.

Сілекейдегі кортизол деңгейін анықтау (сілекейдегі бос кортизол) Швейцария «Roshe Diagnostics» компаниясы шығарған «Cobas E411» автоматты иммунологиялық анализаторында орындалатын электрохимиллюминесценциялық имунотест көмегімен жүзеге асырылды. Аралас ауыз сілекей үлгілері көгілдір қалпақшасы бар арнайы Salivette Cortizol жүйесі (Cat. No 51.1534.500) көмегімен жиналды. Кортизолдың тәуліктік ырғағын талдау үшін зерттеуге қатысушылар күніне төрт рет келесі уақыт аралықтарында сілекейі жиналды: таңертең (8:00-10:00), түсте (12:00-14:00), кешке (18:00- 20:00) және түнде (22:00-00:00).

Қан сарысуындағы 25(OH) D дәруменінің құрамын анықтау Швейцария «Roshe Diagnostics» компаниясы шығарған «Cobas E411» автоматты иммунологиялық анализаторында орындалатын хемиллюминесценттік иммунологиялық талдау арқылы жүргізілді. 25(OH) D дәруменін анықтау – веноздық қаннан қызыл қақпағы бар қызыл вакутайнерге 3 мл-ге дейін қан жинау арқылы жүргізілді. D дәруменінің деңгейі ≥ 30 нг/мл қалыпты, сәйкесінше 20-30 нг/мл жеткіліксіздігі және < 20 нг/мл тапшылығы деп саналды.

Статистикалық талдау әдістері

Алғашқы ақпаратты жинау, жүйелеу және деректер қорын қалыптастыру MS Excel 2021 бағдарламасында жүзеге асырылды. Зерттеу нәтижелерін статистикалық өңдеуі мен графикалық безендірілуі SPSS 26 (IBM SPSS Statistics, USA) және GraphPad SoftWare, LLC Prism 9 Version 9.5.1 (733) 2023 бағдарламалары көмегімен жүзеге асырылды.

Статистикалық өңдеудің бірінші кезеңі Колмогоров-Смирновтың (Kolmogorov-Smirnov) критерийін, зерттелетін үлгінің көлеміне байланысты W Шапиро-Уилктың (Shapiro-Wilk's W test) критерийін, сондай-ақ графикалық түрде тарату гистограммаларын құру арқылы алынған деректерді қалыпты үлестіруге тексеру жүргізілді.

Әрі қарай сипаттамалық статистика әдістері қолданылды. Деректердің қалыпты таралуы жағдайында орташа арифметикалық (M), стандартты қате (m) және стандартты ауытқу (SD) есептелді, егер де деректер қалыпты таралудан ауытқып кетсе, медиана (Me), интерквартильдік диапазон (25-ші – 75-ші квартиль, IQR) сияқты параметрлер есептелді.

Қалыпты үлестірімге бағынатын деректердің орташа айырмашылықтары туралы гипотезаны тексеру үшін жұпталмаған үлгілер үшін студенттің t -критерийі (Student's t -test) пайдаланылды, оның параметрлік емес аналогы қалыпты үлестіруден ауытқу кезінде есептелді – Манн-Уитни (Mann-Whitney U -test) критерийі. Студенттің t -критерийінің алынған мәндері критикалық мәндермен салыстыру арқылы бағаланды. Көрсеткіштердегі айырмашылықтар $p \leq 0,05$ маңыздылық деңгейінде статистикалық маңызды болып саналды. Манн-Уитнидің U -критерийінің есептелген мәндері берілген маңыздылық деңгейіндегі критикалық мәндермен салыстырылды: егер есептелген U мәні критикалық мәнге тең немесе одан аз болса, айырмашылықтардың статистикалық маңыздылығы танылды.

Екі байланысты топта таралуы қалыптыдан ерекшеленетін сандық көрсеткіштерді салыстыру кезінде Вилкоксон сынағы қолданылды.

Төрт өрісті күтпеген кестелерді талдаудағы пайыздарды салыстыру Пирсон хи-квадрат сынағы арқылы орындалды (күтілетін құбылыс мәндері 10-нан жоғары). Мак-Немар сынағы араласуға дейін және кейін зерттеу және бақылау топтарынан алынған жұптастырылған деректерді талдау үшін пайдаланылды.

Номиналды деректер абсолютті мәндер мен пайыздық үлестермен сипатталды (n (%)). Номиналды деректерді салыстыру конъюгация кестелерін құру және зерттелетін топтардағы айырмашылықтардың маңыздылығын бағалауға мүмкіндік беретін Пирсонның хи-квадрат (χ^2) критерийін есептеу арқылы жүргізілді. Пирсонның χ^2 критерийінің есептелген мәні сыни мәнмен салыстырылды және егер ол сыни мәннен үлкен болса, зерттелетін құбылыстар арасында тиісті маңыздылық деңгейінде статистикалық байланыстың болуы туралы қорытынды жасалды.

Айнымалылар мен олардың статистикалық маңыздылығы арасындағы корреляциялық қатынастарды анықтау үшін Spearman (r) дәрежелік корреляция коэффициентін және оның маңыздылық деңгейін (p) есептей отырып, корреляциялық талдау әдісі қолданылды. R корреляция коэффициентінің мәндері Чеддок шкаласына сәйкес түсіндірілді: 0,1 – ден аз-байланыс жоқ, 0,1 – 0,3-әлсіз, 0,3 – 0,5-орташа, 0,5 – 0,7-байқалатын, 0,7 – 0,9 – жоғары және 0,9-дан жоғары-өте жоғары. Қателік ықтималдығы деңгейіндегі көрсеткіштер арасындағы айырмашылықтар статистикалық

маңызды болып саналды $p \leq 0,05$. $P < 0,01$ мәнінде айырмашылықтардың маңыздылығы өте жоғары деп бағаланды, ал $p \leq 0,001$ мәні 99,9% - ға тең болды.

Біріншілік дисменореясы бар жасөспірім қыздарда D дәруменінің профилактикалық дозаларын қабылдаудың кортизолдың тәуліктік ырғағына әсерін талдау үшін сызықтық регрессиялық талдау қолданылды. Тәуелсіз айнымалы ретінде D дәруменін профилактикалық қабылдаудан кейінгі қан сарысуындағы 25(OH)D деңгейі қарастырылды. Тәуелді айнымалылар ретінде сілекейдегі кортизол деңгейлері кезең-кезеңімен талданды: таңертеңгі, күндізгі, кешкі және түнгі.

Сызықтық регрессияны қолдану D дәрумені деңгейі мен кортизолдың тәуліктік ауытқулары арасындағы байланыстың бағытын (оң немесе теріс) және күшін сандық тұрғыдан бағалауға мүмкіндік берді. Әрбір модель үшін статистикалық мәнділік көрсеткіштері және тәуелсіз айнымалының тәуелді айнымалыға әсер ету дәрежесін сипаттайтын коэффициенттер есептелді.

Талдау кортизолдың жекелеген уақыттық нүктелері (таңертеңгі, күндізгі, кешкі, түнгі) бойынша да, сондай-ақ 25(OH)D деңгейіне тәуелді кортизол секрециясының циркадтық ырғағының жалпы заңдылықтарын анықтау мақсатында да жүргізілді. Бұл тәсіл D дәруменінің ықпалына тәуліктің қай кезеңдері көбірек ұшырайтынын айқындауға және оның әсер ету дәрежесін бағалауға мүмкіндік берді.

Зерттелетін көрсеткіштер арасындағы себеп-салдарлық байланыстарды айқындау және біріншілік дисменорея кезіндегі ауырсынудың тәуелсіз предикторларын бөліп көрсету үшін бинарлық логистикалық регрессия әдісі қолданылды. Аталған әдіс D дәруменінің профилактикалық дозаларын қабылдағаннан кейін ауырсыну синдромының сақталу қаупін бағалауға арналған болжамдық модель құруға мүмкіндік берді. Логистикалық регрессияны құру бірнеше кезеңде жүзеге асырылды: бірфакторлы талдау — тәуелді айнымалыға бір ғана фактордың әсерін бағалауға мүмкіндік беретін статистикалық зерттеу әдісі.

Бірінші кезеңде әрбір айнымалы жеке бағаланып, ауырсыну синдромының болуымен статистикалық тұрғыдан мәнді байланысты предикторларды анықтауға мүмкіндік берді. Бірфакторлы талдауға D дәруменінің деңгейі, кортизолдың таңертеңгі, күндізгі, кешкі және түнгі көрсеткіштері, сондай-ақ қосымша факторлар — жас, дене салмағының индексі, менструация ұзақтығы және физикалық белсенділік енгізілді.

Көпфакторлы модель белгілі бір құбылыстарды немесе үдерістерді түсіндіру үшін бірнеше айнымалыны бір мезгілде ескеретін талдамалық құрал болып табылады.

Екінші кезеңде көпфакторлы модельге бірфакторлы талдау барысында мәнді ассоциациялар көрсеткен айнымалылар енгізілді. Бұл басқа факторлардың ықпалын ескере отырып, әрбір предиктордың ауырсыну синдромының қалыптасу ықтималдығына қосатын үлесін сандық тұрғыдан бағалауға мүмкіндік берді. Статистикалық мәнділік көрсетпеген көрсеткіштер - кортизолдың күндізгі және түнгі деңгейлері, жас, дене

салмағының индексі, менструация ұзақтығы және физикалық белсенділік — қорытынды модельден шығарылды.

Әрбір белсенді предиктор үшін 95% сенімділік интервалымен (95% СИ) мүмкіндік қатынасы есептелді, бұл әр фактордың ауырсынудың сақталу ықтималдығына қосатын үлесін сандық бағалауға мүмкіндік берді.

Модельдің диагностикалық құндылығын бағалау үшін ROC-қисыққа талдау жүргізілді. Оңтайлы шекті мән Юден индексін қолдану арқылы анықталып, болжамдық модельдің сезімталдығы мен ерекшелігін есептеуге мүмкіндік берді.

Барлық деректер пайыздық жиілік түрінде сенімділік интервалдарымен және медиана [Q1; Q3] форматында ұсынылды, мұнда $p < 0,05$ статистикалық мәнді деңгей ретінде қабылданды.

ЗЕРТТЕУ НӘТИЖЕЛЕРІ

БД бар 168 жасөспірім қыз балалар арасында талдау жасалды. Негізгі және бақылау топтарында жасөспірім қыз балалардың орташа жасы медиана бойынша 14 [13; 15] жас, бойы 163 [158; 165] және 160 [157; 165] см, салмағы 50 [46; 55] және 51 [47; 55] кг, ДСИ 19,3 [17,3; 20,9] және 19,7 [17,8; 20,8] кг/м², сонымен қатар ВАШ бойынша ауырсыну қарқындылығы 6 [4; 8] балды құрады.

Тәулік бойы сілекейдің төрт үлгісі бойынша анықталған кортизолдың тәуліктік ырғағының бастапқы көрсеткіштерін салыстыру профилактикалық дозада D дәруменін және плацебонь қабылдауға дейін негізгі және бақылау топтар арасында статистикалық мәнді айырмашылықтардың болмағанын көрсетті. Таңертеңгі кортизол деңгейі 14,8 [8,8; 20,4] нмоль/л және 14,5 [9,8; 20,9] нмоль/л ($p=0,818$), күндізгі кортизол 5,6 [4,1; 8,5] нмоль/л және 5,5 [3,8; 8,2] нмоль/л ($p=0,712$), кешкі кортизол 3,8 [2,1; 5,3] нмоль/л және 3,4 [2,0; 5,5] нмоль/л ($p=0,639$), түнгі кортизол 1,5 [1,5; 3,5] нмоль/л және 1,5 [1,5; 2,5] нмоль/л ($p=0,437$).

Қан сарысуындағы 25(OH)D деңгейі бойынша да статистикалық мәнді айырмашылықтар анықталған жоқ: негізгі топта — 12,5 [9,2; 15,9] нг/мл, бақылау тобында — 13,9 [10,1; 19,9] нг/мл ($p=0,163$).

Алынған деректер профилактикалық D дәруменін және плацебонь қабылдауға дейін екі топтағы көрсеткіштердің өзара салыстырмалы болғанын және статистикалық тұрғыдан мәнді айырмашылықтардың болмағанын көрсетті.

Профилактикалық дозада D дәруменін және плацебонь қабылдауға дейінгі және кейінгі кезеңде негізгі және бақылау топтарындағы кортизолдың тәуліктік ырғағын салыстырмалы талдау.

Кортизолдың тәуліктік ырғағының салыстырмалы талдауында D дәруменін қабылдағанға дейін және одан кейін негізгі топта тәулік ішінде кортизол деңгейінің төмендеуі байқалды. Негізгі топта таңертеңгі кортизолдың 14,8 [8,8; 20,4] нмоль/л-ден 12,8 [7,5; 18,1] нмоль/л-ге дейін ($p=0,134$), кешкі кортизол 3,8 [2,1; 5,3] нмоль/л-ден 3,1 [1,9; 4,6] нмоль/л-ге төмендеуі ($p=0,178$) және күндізгі кортизолдың 5,6 [4,1; 8,5] нмоль/л-ден 6,0

[3,9; 9,6] нмоль/л-ге ($p=0,365$) және түнгі кортизол 1,5 [1,5; 3,5] нмоль/-ден 2,0 [1,5; 3,6] нмоль/л-ге дейін сәл жоғарылауы ($p=0,437$) байқалды.

Бақылау тобындағы біріншілік дисменореясы бар жасөспірім қыз балалардағы тәуліктік кортизолдың салыстырмалы талдауы плацебо қабылдағаннан кейін үш айдан кейін таңертеңгі кортизолдың 14,5 [9,8; 20,9] нмоль/л-ден 10,1 [6,7; 16,1] нмоль/л-ге айтарлықтай төмендеуін көрсетті ($p=0,001$). Сонымен қатар, кортизолдың күндізгі, кешкі және түнгі мәндері бастапқы деңгейін сақтай отырып, айтарлықтай өзгерген жоқ. Араласуға дейін күндізгі кортизол 5,5 [3,8; 8,2] нмоль/л кейін 5,5 [3,1; 8,1] нмоль/л ($p=0,874$), кешкі кортизол дейін 3,4 [2,0; 5,5] нмоль/л кейін 3,3 [2,0; 5,6] нмоль/л ($p=0,914$) және түнгі кортизол дейін 1,5 [1,5; 2,5] нмоль/л кейін 1,7 [1,5; 3,0] нмоль/л ($p=0,227$) құрады.

Профилактикалық дозада D дәруменін және плацебонь қабылдағаннан кейін кортизолдың тәуліктік ырғағына жүргізілген салыстырмалы талдау топтар арасындағы статистикалық мәнді айырмашылықтардың тек таңертеңгі кортизол деңгейі бойынша анықталғанын көрсетті. D дәруменін қабылдаған топта таңертеңгі кортизол деңгейі 12,8 [7,5; 18,1] нмоль/л болса, плацебо тобында - 10,1 [6,7; 16,1] нмоль/л құрады; топтар арасындағы айырмашылық статистикалық тұрғыдан мәнді болды ($p = 0,003$). Сонымен қатар, күндізгі (тиісінше 6,0 [3,9; 9,6] және 5,5 [3,1; 8,1] нмоль/л; $p = 0,570$), кешкі (3,1 [1,9; 4,6] және 3,3 [2,0; 5,6] нмоль/л; $p = 0,649$) және түнгі кортизол деңгейлері (2,0 [1,5; 3,6] және 1,7 [1,5; 3,0] нмоль/л; $p = 0,679$) бойынша топтар арасында статистикалық мәнді айырмашылықтар анықталған жоқ. Тәулік бойында кортизол деңгейінің біртіндеп төмендеу үрдісі байқалды.

Профилактикалық дозада D дәруменін және плацебонь қабылдауға дейінгі және кейінгі кезеңде негізгі және бақылау топтарындағы D дәрумені деңгейін салыстырмалы талдау

Біріншілік дисменореясы бар жасөспірім қыз балалардың қан сарысуындағы 25(OH)D деңгейін профилактикалық дозада D дәруменін және плацебонь қабылдауға дейін және кейін салыстырмалы талдау топтар арасында статистикалық мәнді айырмашылықтарды көрсетті. Негізгі топта 25(OH)D деңгейі 12,5 [9,2; 15,9] нг/мл-ден 28,6 [23,5; 36,9] нг/мл-ге дейін артты ($p = 0,0001$), ал бақылау тобында бұл көрсеткіш 13,9 [10,1; 19,9] нг/мл-ден 11,7 [8,8; 17,1] нг/мл-ге төмендеді ($p = 0,001$).

Осылайша, араласудан кейін үш ай өткен соң негізгі топтағы 25(OH)D деңгейі бақылау тобына қарағанда 2,5 есе жоғары болып, D дәруменін профилактикалық қабылдаудың оның тапшылығын түзетудегі тиімділігін дәлелдеді.

Профилактикалық дозада D дәруменін және плацебонь қабылдауға дейінгі және кейінгі кезеңде негізгі және бақылау топтарындағы ауырсыну қарқындылығын салыстырмалы талдау.

Үш ай бойы D дәрумені мен плацебо қабылдауынан кейін екі топта да ВАШ бойынша ауырсыну қарқындылығының төмендеу тенденциясы байқалды. Дегенмен, ауырсыну қарқындылығының ең айқын төмендеуі D дәруменін қабылдаған негізгі топта табылды, 6 [4; 8] баллдан 3 [2; 3] баллға

дейін төмендеді, бұл жасөспірім қыздардағы біріншілік дисменорея ағымының айтарлықтай жақсарғанын көрсетті ($p=0,0001$). Бақылау тобында ауырсыну қарқындылығының 6 [4; 8] баллдан 5 [4; 6] баллға дейін аздап төмендеуі байқалды ($p\geq 0,05$).

Жасөспірім қыз балалар арасында кортизолдың тәуліктік ырғағы мен ауырсыну қарқындылығы және D дәруменінің деңгейі арасында корреляциялық талдау жүргізілді.

Негізгі топтағы корреляциялық талдау таңертеңгі кортизол мен ауырсыну қарқындылығы арасында орташа оң байланыс $r=0,34$ ($p=0,002$), сондай-ақ кешкі кортизолмен айқын оң байланыс $r=0,51$ ($p=0,0001$) анықталды. Сол сияқты түнгі кортизол деңгейі мен ауырсыну қарқындылығы арасында орташа оң қатынасты $r=0,38$ ($p=0,000$) көрсетті, бұл ауырсыну қарқындылығына байланысты күні бойы кортизол деңгейінің өзгеру динамикасын растайды.

D дәруменінің профилактикалық дозасын қабылдағаннан кейін кортизол деңгейіне әсерін бағалау барысында негізгі топтағы жасөспірім қыз балаларда сілекейдегі кортизол деңгейі мен D дәруменінің мөлшері арасында орташа теріс корреляциялық байланыс анықталды. D дәруменінің деңгейі жоғарылаған сайын таңертеңгі ($r = -0,4$, $p = 0,001$) және күндізгі ($r = -0,25$, $p = 0,041$) кортизол көрсеткіштері төмендеді. Бақылау тобында, негізгі топпен салыстырғанда, кортизолдың тәуліктік ырғағы мен 25(OH)D деңгейі арасында статистикалық мәнді корреляциялар анықталмады.

Біріншілік дисменореясы бар жасөспірім қыз балаларда профилактикалық дозада D дәруменін қабылдағаннан кейін кортизолдың тәуліктік ырғағының D дәрумені деңгейіне тәуелділігін регрессиялық талдау

Біріншілік дисменореясы бар жасөспірім қыз балаларда кортизолдың тәуліктік ырғағына профилактикалық дозада D дәруменін қабылдаудың әсерін бағалау мақсатында сызықтық регрессиялық талдау жүргізілді. Бұл талдауда кортизол деңгейі тәуелді айнымалы ретінде қарастырылды, ал қан сарысуындағы 25(OH)D мөлшері тәуелсіз айнымалы болды. Алынған тәуелділік статистикалық тұрғыдан мәнді, орташа оң корреляциялық байланыспен сипатталды ($r=0,4$; $p<0,001$). Қан сарысуындағы 25(OH)D деңгейінің 1 нг/мл-ге жоғарылауы таңертеңгі сілекейдегі кортизол деңгейінің 0,37 нмоль/л төмендеуіне сәйкес келді.

Профилактикалық дозада D дәруменін қабылдағаннан кейін кортизолдың тәуліктік ырғағы және D дәрумені деңгейі көрсеткіштеріне біріншілік дисменорея кезінде ауырсыну синдромының ықтималдығын болжау

Бинарлық логистикалық регрессия әдісі арқылы профилактикалық D дәруменін қабылдағаннан кейінгі кезеңде таңертеңгі, күндізгі, кешкі және түнгі кортизол мен D дәруменінің деңгейлері, сондай-ақ қосымша факторлар - жас, дене салмағының индексі, етеккір ұзақтығы және физикалық белсенділік - негізінде біріншілік дисменорея кезінде ауырсыну

синдромының ықтималдығын анықтауға арналған болжамдық модель құрылды.

Алынған регрессиялық модель нөлдік модельден (предикторларсыз) статистикалық тұрғыдан мәнді түрде ерекшеленді, бұл деректерді сипаттаудың адекваттылығын растайды ($p < 0,001$). Детерминация коэффициенті (Псевдо- R^2 Найджелкерк) 63,2% құрады, бұл модельдің жоғары болжамдық қуатын көрсетеді.

Профилактикалық D дәруменін қабылдағаннан кейін D дәрумені концентрациясының 1 нг/мл жоғарылауы ауырсыну дамуының ықтималдығын 1,045 есеге төмендеткені анықталды. Сонымен қатар, таңертеңгі кортизол деңгейінің 1 нмоль/л жоғарылауы ауырсынуды анықтау ықтималдығын 1,093 есеге, ал кешкі кортизол деңгейінің 1 нмоль/л жоғарылауы — 1,225 есеге арттырды.

Регрессиялық коэффициенттердің мәндеріне сүйене отырып, профилактикалық D дәруменін қабылдағаннан кейінгі таңертеңгі және кешкі кортизол деңгейлері біріншілік дисменорея кезінде ауырсыну синдромының анықталу ықтималдығымен оң ассоциацияны көрсеткені анықталды. Сол уақытта, араласудан кейінгі D дәруменінің деңгейі ауырсыну дамуының тәуекелін кері байланысты көрсетті. Күндізгі және түнгі кортизол деңгейлері, сондай-ақ жас, ДСИ және физикалық белсенділік сияқты предикторлар нәтижеге статистикалық мәнді әсер етпеді.

ROC-талдауы модельдің жақсы болжамдық қабілетін растады: қисық астыңғы ауданы (AUC) 0,756 (95% СИ: 0,684–0,828; $p < 0,001$) құрады. Максималды Юден индексіне сүйене отырып, анықталған ықтималдықтың оңтайлы шекті мәні 66,5% құрады. Логистикалық функция мәні $P \geq 66,5\%$ болған жағдайда ауырсыну синдромының жоғары тәуекелі анықталса, $P < 66,5\%$ кезінде тәуекел төмен деп бағаланды.

Бұл шекті мәнде болжамдық модельдің сезімталдығы 62,0%, ал ерекшелігі 76,3% болып, шынайы оң нәтижелерді анықтау қабілеті мен жалған оң нәтижелерді болдырмау арасындағы баланс көрсетілді. Осылайша, алынған модель біріншілік дисменореясы бар жасөспірім қыз балаларда қауіпті стратификациялау және ауырсынудың ауырлығын болжамдық бағалау үшін пайдаланылуы мүмкін.

Алынған нәтижелер бойынша келесі қорытындылар жасалды.

ҚОРЫТЫНДЫЛАР

1. Профилактикалық дозада D дәруменін қабылдауға дейін және кейін де біріншілік дисменореясы бар зерттелген барлық жасөспірім қыз балалардағы кортизол деңгейінің тәуліктік ырғағы сақталған және екі топ арасында айтарлықтай айырмашылық анықталмады. Дегенмен, негізгі топта бастапқы деңгейімен салыстырғанда кортизолдың таңертеңгі (14,8 [8,8; 20,4] нмоль/л-ден 12,8 [7,5; 18,1] нмоль/л-ге) және кешкі деңгейінің (3,8 [2,1; 5,3] нмоль/л-ден 3,1 [1,9; 4,6] нмоль/л-ге) төмендеу тенденциясы байқалды, ол өз кезегінде ауырсыну қарқындылығының күні бойына азаюымен көрінді.

2. Профилактикалық D дәруменін және плацебонь қабылдағаннан кейін негізгі және бақылау топтары арасында D дәруменінің деңгейі бойынша статистикалық мәнді айырмашылық анықталды: негізгі топта 25(ОН)D деңгейі 28,6 [23,5; 36,9] нг/мл болса, бақылау тобында 11,7 [8,8; 17,1] нг/мл құрады ($p=0,0001$).

3. Профилактикалық D дәруменін қабылдағаннан кейін кешкі кортизол мен ауырсыну интенсивтілігі арасында айқын оң корреляция анықталды ($r = 0,51$; $p = 0,0001$), ал таңертеңгі кортизол мен D дәрумені деңгейі арасында орташа теріс корреляция байқалды ($r = -0,4$; $p = 0,001$). Регрессиялық модельге сәйкес, 25(ОН)D деңгейінің 1 нг/мл жоғарылауы біріншілік дисменорея кезіндегі ауырсыну ықтималдығын төмендетеді (ТМҚ= 0,957; 95% СИ: 0,929–0,986; $p = 0,004$), ал таңертеңгі (ТМҚ = 1,093; 95% СИ: 1,033–1,157; $p = 0,002$) және кешкі (ТМҚ= 1,225; 95% СИ: 1,048–1,430; $p = 0,011$) кортизол деңгейлерінің жоғарылауы ауырсыну синдромының даму қаупін түрде арттыратын сенімді фактор болып табылады.