

**Заключение**  
**членов Диссертационного совета «6D110100-8D10102 - Медицина» при НАО**  
**«Западно - Казахстанский медицинский университет имени Марата**  
**Оспанова» по устранению замечаний Экспертного совета по Общей**  
**медицине от 15.01.2025 года протокол №1 по диссертации Кульжановой**  
**Динары Сандибаевны на тему: «Влияние витамина D на уровень**  
**кортизола у девочек-подростков с первичной дисменореей»**

**пункт 3. Соблюдение в диссертации принципа внутреннего единства:**

Диссертация обладает внутренним единством, разделы и положения диссертации логически взаимосвязаны; научные положения, полученные результаты соответствуют поставленным в диссертации целям и задачам.

**Однако, акты внедрения не соответствуют полученным охраняемым документам.**

**Ответ:** Акты внедрения исключены из списка публикаций, которые были получены в ходе выполнения научно-технического проекта 2022-2023гг на тему «Влияние витамина D на нейроэндокринную регуляцию менструального цикла у девочек-подростков с первичной дисменореей», так как не связаны с темой диссертационной работы.

**пункт 4. Соблюдение в диссертации принципа научной новизны, основные научные результаты:**

Научная гипотеза не является новой, так как в мировой литературе существует ряд научных исследований по взаимосвязи дефицита витамина D и первичной дисменореи (ПД) у женщин молодого возраста. Новизна исследования состоит в изучении данной проблемы у девочек-подростков во взаимосвязи с уровнем кортизола в слюне, что расширяет научные данные по данной проблеме. В представленной группе участников исследования не проанализирован национальный/расовый состав, что также может повысить уникальность исследования.

Автором заявлены следующие аспекты новизны научного исследования:

- «Впервые в Казахстане использована профилактическая доза витамина D для снижения интенсивности боли при первичной дисменорее у девочек-подростков».

- «Впервые оценены уровни 25(OH) витамина D в сыворотке крови и кортизола в слюне у девочек-подростков с первичной дисменореей в Актюбинской области». – Оценка параметров диагностики, лечения, профилактики и др. в пределах города/области не является свидетельством новизны.

- «Установлены взаимосвязи между уровнем витамина D с интенсивностью боли по ВАШ и суточным ритмом кортизола среди девочек-подростков с первичной дисменореей».

По схожей теме защищена диссертация на соискание степени PhD в Диссертационном Совете по специальности 6D110100 — 8D10102 «Медицина» при НАО «Западно — Казахстанский медицинский университет имени Марата Оспанова» на кафедре нормальной физиологии Донаевой Айнур Ергалиевной на тему: «Связь уровня витамина D с полиморфизмом гена VDR у девочек-подростков при первичной дисменорее» по специальности 8D10102 «Медицина». и опубликована статья в международном рецензируемом журнале: Donayeva A, Amanzholkyzy A, Abdelazim I, Kurmangazin M, Khamidullina Z, Kurmanalina M, Sumanova A, Shabanbayeva Z, Baubekov Z, Bissaliyev B, Gubasheva G, Samaha I. The effect of vitamin D on adolescents' primary dysmenorrhea. J Med Life. 2023 Nov;16(11):1658-1662. doi: 10.25122/jml-2023-0290. PMID: 38406787; PMCID: PMC10893579.

**Таким образом, тема диссертации претендента не обладает достаточной новизной и требует доработки.**

**Ответ:** В доработанном варианте диссертации внесены дополнения в название темы и обновлена научная новизна исследования:

**тема в новой редакции «Влияние приема профилактических доз витамина D на кортизол у девочек-подростков с первичной дисменореей»**

Научная новизна:

1. Впервые в Казахстане проведено двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование с применением профилактической дозы витамина D среди девочек-подростков с первичной дисменореей в возрасте 13-16 лет.
2. Впервые у девочек-подростков с первичной дисменореей оценён суточный ритм кортизола в слюне (четырёхкратное определение кортизола в течение суток) до и после трёхмесячного приёма витамина D и плацебо.
3. Впервые изучено влияние приёма профилактической дозы витамина D на суточный ритм кортизола в слюне, а также его взаимосвязь с интенсивностью боли среди обследованных девочек.

Диссертационная работа Кульжановой Динары Сандибаевны является фрагментом внутривузовского научно-технического проекта НАО «ЗКМУ имени Марата Оспанова» кафедры нормальной физиологии на тему «Влияние витамина D на нейроэндокринную регуляцию менструального цикла у девочек-подростков с первичной дисменореей» 2022-2023гг., дизайн исследования – РКИ.

Также на кафедре нормальной физиологии была защищена докторская диссертация Донаевой Айнур Ергалиевной на тему: «Связь уровня витамина D с полиморфизмом гена VDR у девочек-подростков при первичной дисменорее», которой является фрагментом другого внутривузовского научно-технического проекта на тему «Оценка состояния метаболизма и минеральной плотности костной ткани у девочек-подростков с первичной дисменореей в казахской

популяции» 2021-2023гг., дизайн исследования - случай-контроль. Опубликованная статья Донаевой А.Е. (Donayeva A, Amanzholkyzy A, Abdelazim I, Kurmangazin M, Khamidullina Z, Kurmanalina M, Sumanova A, Shabanbayeva Z, Baubekov Z, Bissaliyev B, Gubasheva G, Samaha I. The effect of vitamin D on adolescents' primary dysmenorrhea. J Med Life. 2023 Nov;16(11):1658-1662. doi: 10.25122/jml-2023-0290. PMID: 38406787; PMCID: PMC10893579.) в международном рецензируемом журнале с 2023 года в базе данных Scopus охват прекращен.

### пункт 5. Соблюдение в диссертации принципа достоверности:

Результаты диссертационной работы получены с использованием современных методов научных исследований, таких как Визуальная аналоговая шкала (ВАШ), являющейся золотым стандартом в субъективной оценке боли. Определение содержания 25-ОН витамина D в сыворотке крови, кортизола в слюне проводилось электрохемилюминесцентным иммунотестом, который выполняется на автоматическом иммунологическом анализаторе. Сбор, систематизация первичной информации и формирование базы данных осуществлялись в MS Excel 2021. Статистическая обработка и графическое оформление результатов исследования осуществлялись с помощью программ SPSS 26 (IBM SPSS Statistics, USA) и GraphPad SoftWare, LLC Prism 9 Version 9.5.1 (733) 2023.

Однако, в разделе «Результаты» при представлении модели бинарной логистической регрессии (таблица 11, с. 65) требуются разъяснения в отношении переменных, включенных в модель, интерпретации и отсутствия анализа потенциальных факторов риска, что снижает валидность представленных данных:

Таблица 11 – Модель логистического регрессионного анализа между содержанием витамина D, уровнем кортизола и ПД

Показатель	В	р	ОШ	95% ДИ	
				Нижний	Верхний
25(OH)D	0,67	0,002	1,96	1,29	2,98
Утренний кортизол	1,21	0,027	3,35	1,15	9,79
Вечерний кортизол	1,39	0,033	4,05	1,12	14,63

Исходя из значений регрессионных коэффициентов, факторы витамина D, утренний и вечерний кортизол имеют прямую связь с вероятностью улучшения течения ПД и снижением интенсивности боли. Прием витамина D снижает шансы развития ПД в 1,96 раза (95% ДИ: 1,29-2,98)  $p=0,002$ , снижение утреннего кортизола – снижает шансы ПД в 3,35 раза (95% ДИ: 1,15-9,79)  $p=0,027$ , снижение вечернего кортизола – снижает шансы развития ПД в 4,05 раза (95% ДИ: 1,12-14,63)  $p=0,033$ .

Таблица 12 - Значение Нэйджелкерка в модели логистической регрессии

Шаг	-2 Log-правдоподобие	R-квадрат Кокса и Снелла	R-квадрат Нэйджелкерка
9	194,704	0,128	0,177

Полученная регрессионная модель является статистически значимой ( $p=0,001$ ). Исходя из значения коэффициента детерминации Нэйджелкерка, модель (1) определяет 17,7% дисперсии вероятности улучшения течения ПД, которое проявляется снижением интенсивности боли.

К одному из таких факторов можно отнести национальный/расовый состав участников исследования, что также повысит уникальность работы.

**Ответ:** В раздел «Результаты» внесены исправления и дополнения. В рандомизированных исследованиях рандомизация является ключевым методом для минимизации влияния конфаундеров, позволяя установить более достоверные причинно-следственные связи между вмешательством и исходом. Для установления причинно-следственных связей между изучаемыми параметрами и выделения независимых предикторов боли при первичной дисменорее использовался метод бинарной логистической регрессии.

Этот метод способствовал созданию прогностической модели для оценки риска сохранения болевого синдрома после профилактического приема витамина D. Построение логистической регрессии выполнялось в несколько этапов:

На первом этапе каждая переменная оценивалась индивидуально, что способствовало выявлению предикторов, статистически значимо связанных с наличием болевого синдрома. В однофакторный анализ были включены уровень витамина D, утренний, дневной, вечерний и ночной кортизол, а также дополнительные факторы: возраст, индекс массы тела, длительность менструации и физическая активность.

На втором этапе в многофакторную модель были введены переменные, продемонстрировавшие значимые ассоциации в однофакторном анализе. Это дало возможность количественно оценить вклад каждого предиктора в формирование вероятности болевого синдрома с учетом влияния других факторов. Показатели, не продемонстрировавшие статистической значимости, такие как дневной и ночной уровни кортизола, возраст, индекс массы тела, длительность менструации и физическая активность, были исключены из финальной модели.

Для каждого активного предиктора были рассчитаны отношение шансов (OR) с 95% доверительным интервалом (95% ДИ), что позволяло количественно оценить вклад каждого фактора в вероятность сохранения боли.

В таблице 11, с. 65 (в новой версии в таблице 14 на странице 81) диссертации представлены исправленные данные: характеристики связи предикторов модели с шансами выявления боли и значимость каждого из факторов.

Таблица 14 — Характеристики связи предикторов модели с шансами выявления боли

Предикторы	Нескорректированные		Скорректированные	
	COR; 95% ДИ	p	AOR; 95% ДИ	p
Витамин D	0,960; 0,934 – 0,987	0,004*	0,957; 0,929 – 0,986	0,004*
Утренний кортизол	1,084; 1,028 – 1,142	0,003*	1,093; 1,033 – 1,157	0,002*
Вечерний	1,226; 1,064 –	0,005*	1,225; 1,048 –	0,011*

кортизол	1,412		1,430	
* – влияние предиктора статистически значимо ( $p < 0,05$ )				

В таблице 14 представлены значения нескорректированных (COR) и скорректированных (AOR) шансов с 95% доверительными интервалами и соответствующими уровнями значимости для каждого из включённых предикторов.

Полученная регрессионная модель статистически значимо отличается от нулевой (без предикторов), что подтверждает адекватность описания данных ( $p < 0,001$ ). Коэффициент детерминации (Псевдо- $R^2$  Найджелкерка) составил 63,2%, что указывает на высокую прогностическую мощь модели.

При увеличении содержания витамина D на 1 нг/мл после приема профилактических доз витамина D шансы развития боли уменьшались в 1,045 раза, также при увеличении уровня утреннего кортизола на 1 нмоль/л шансы выявления боли увеличивались в 1,093 раза и увеличении уровня вечернего кортизола на 1 нмоль/л шансы выявления боли увеличивались в 1,225 раза после вмешательства.

На основании значений регрессионных коэффициентов установлено, что уровни утреннего и вечернего кортизола после приема профилактических доз витамина D демонстрировали положительную ассоциацию с вероятностью выявления боли при ПД. В то же время содержание витамина D после вмешательства была обратно связана с риском развития боли. Такие предикторы, как уровни дневного и ночного кортизола, а также дополнительные факторы как возраст, ИМТ и физическая активность, не оказали статистически значимого влияния на исход.

Для оценки диагностической ценности модели был проведен анализ ROC-кривой. Оптимальная точка отсечения определялась с использованием индекса Юдена, что дало возможность рассчитать чувствительность и специфичность прогностической модели.

ROC-анализ подтвердил хорошую прогностическую способность модели:  $AUC = 0,756$  (95% ДИ: 0,684–0,828;  $p < 0,001$ ). Оптимальное пороговое значение вероятности, определённое на основании максимального индекса Юдена, составило 66,5%. При значениях логистической функции  $P \geq 66,5\%$  определялся высокий риск болевого синдрома, тогда как при  $P < 66,5\%$  — низкий риск.

При данном пороговом значении чувствительность прогностической модели составила 62,0%, а специфичность — 76,3%, что отражает баланс между способностью выявлять истинно положительные случаи и исключать ложноположительные. Таким образом, полученная модель может быть использована для стратификации риска и прогностической оценки выраженности боли у девочек с первичной дисменореей.

Дополнительно был проведен линейный регрессионный анализ для анализа влияния приема профилактических доз витамина D на суточный ритм кортизола у девочек-подростков с первичной дисменореей. В качестве независимой переменной анализировалось содержание 25(OH)D в сыворотке крови после профилактического приема витамина D. В качестве зависимых переменных последовательно анализировались уровни кортизола в слюне: утренний, дневной, вечерний и ночной.

Использование линейной регрессии дало возможность количественно оценить направление (положительное или отрицательное) и силу связи между уровнем витамина D и суточными колебаниями кортизола. Для каждой модели были рассчитаны показатели статистической значимости и коэффициенты, отражающие степень влияния независимой переменной на зависимую.

Анализ осуществлялся как для отдельных временных точек (утренний, дневной, вечерний, ночной кортизол), так и для выявления общих закономерностей циркадного ритма секреции кортизола в зависимости от содержания 25(OH)D. Данный подход позволил установить, какие периоды суток наиболее подвержены влиянию витамина D и определить степень влияния на уровень кортизола в слюне.

Линейный регрессионный анализ использовался для проверки гипотезы о связи между уровнем витамина D и изменениями суточного ритма кортизола, что дополняло результаты логистической регрессии и обеспечивало более полное понимание механизмов действия профилактических доз витамина D.

Оценка влияния этнического фактора не входила в задачи настоящего исследования, в связи с чем переменная национальной принадлежности не была включена в регрессионный и сравнительный статистический анализ. Это также позволило избежать потенциальной стратификации малых подгрупп, что могло бы снизить статистическую мощность и исказить результаты. Таким образом, исключение переменной расовой/национальной принадлежности из модели не повлияло на достоверность или обоснованность статистических выводов, а также соответствует цели и дизайну данного исследования.

#### **6. Соблюдение в диссертации принципа практической ценности:**

Диссертация имеет практическое или теоретическое значение (нужное подчеркнуть).

Результаты диссертации внедрены в виде лекций-семинаров в средние школы г. Актобе.

Акты внедрения получены на предложение «Влияние витамина D на особенности нейроэндокринной регуляции менструального цикла у девочек-подростков с первичной дисменореей», что не совпадает с наименованиями охраняемых документов автора, а также нарушает правила публикации в журнале

в разделе информации для авторов на сайте журнала European Review Medical and Pharmacological Sciences

<https://www.europeanreview.org/how-to-submit-an-article/authors-guidelines> :

Для внедрения в практику предлагаются:

1. Патент РК на полезную модель «Способ диагностики первичной дисменореи у девочек-подростков» № 7043 от 29.04.2022 г.

Данный патент не соответствует целям, задачам, результатам и практическим рекомендациям, изложенным в диссертации.

2. Свидетельство о государственной регистрации прав на объект авторского права № 40234 от 7.11.2023 г. РК «The cortisol levels in the follicular and luteal phases of the healthy menstruating women: a meta-analysis». Дата создания объекта: 28.09.2023 г.

Статья с одноименным названием опубликована 27.09.2023 г.:

Kulzhanova D, Turesheva A, Donayeva A, Amanzholkyzy A, Abdelazim IA, Saparbayev S, Stankevicius E, Omarova A, Balmaganbetova F, Isayev G, Bimagambetova K, Batyrova T, Samaha II. The cortisol levels in the follicular and luteal phases of the healthy menstruating women: a meta-analysis. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2023 Sep;27(17):8171-8179. doi: 10.26355/eurrev\_202309\_33577. PMID: 37750645.

**Таким образом, у претендента нет взаимосвязи между дизайном и результатами научного исследования (РКИ), с одной стороны и охраняемыми документами и актами внедрения, с другой стороны.**

**Ответ:** В доработанной версии диссертации Патент РК на полезную модель «Способ диагностики первичной дисменореи у девочек-подростков» № 7043 от 29.04.2022 г. исключён из списка приложений диссертации и публикаций.

Свидетельство о государственной регистрации прав на объект авторского права № 40234 от 7.11.2023 г. РК (дата создания объекта 28.09.2023г.) «The cortisol levels in the follicular and luteal phases of the healthy menstruating women: a meta-analysis» аннулировано из Государственного реестра прав на объекты, охраняемые авторским правом (Рег. номер заявки 104478, от 19.12.2025).

Статья «The cortisol levels in the follicular and luteal phases of the healthy menstruating women: a meta-analysis», опубликованная в журнале European Review Medical and Pharmacological Sciences, исключена из списка публикации в связи с тем, что данный журнал с 2025 года не индексируется в базе данных Scopus и Web of Science.

Охраняемые документы и акты внедрения исключены из списка приложений и публикаций.

Взаимосвязь между дизайном и результатами научного исследования были отражены корреляционными и регрессионными анализами. Выявленное отличие в исходе между группами с наибольшей вероятностью связано с самим

вмешательством, а не с влиянием других факторов. В доработанном варианте диссертации дизайн исследования и полученные результаты взаимосвязаны и подтверждены публикациями.

**пункт 7. Раздел «Определения» (Диссертация, с.5) содержит стилистические и орфографические ошибки и требует доработки до соответствия уровня научного и академического письма.**

Пример 1: Раздел «Определения» (с.5):

«ВАШ - визуально-аналоговая шкала (Visual analogue scale) – числовая шкала, используемая для оценки интенсивности боли без учета ее причин и локализации. Это субъективный, но крайне полезный практический инструмент оценки боли».

Предлагаемый вариант:

«ВАШ - визуально-аналоговая шкала (Visual analogue scale) – числовая шкала для субъективной оценки пациентом интенсивности боли».

Пример 2:

«Вторичная дисменорея - обусловлена органическими изменениями в органах малого таза. Она, как правило, возникает через несколько лет после начала менструаций, а боли могут появляться или усиливаться за 1—2 дня до начала менструации».

Предлагаемый вариант:

«Вторичная дисменорея - патологическое состояние, проявляющееся болью в области матки комплексом психоэмоциональных и обменно-эндокринных симптомов в перименструальный период, обусловленное органическими изменениями в органах малого таза».

**Ответ:** Раздел «Определения» переработан, термины приведены в соответствие академическому стилю, орфографические и стилистические ошибки устранены, предложенные формулировки были включены.

Председатель  
Диссертационного совета,  
д.м.н., профессор

С.К.Саханова

Постоянный зарубежный член  
Диссертационного совета,  
д.м.н., профессор

Ж.А.Ризаев

Ученый секретарь  
Диссертационного совета,  
PhD, асс.профессор

  

А.З.Мусина