

«Марат Оспанов атындағы Батыс Қазақстан медицина университеті»
Коммерциялық емес Акционерлік Қоғамы

ӘОЖ: 618.175:577.161.2:616-053.6

Қолжазба құқығында

ДОНАЕВА АЙНҰР ЕРГАЛИҚЫЗЫ

Жасөспірім қыз балалардың біріншілік дисменорея кезіндегі D дәрумені деңгейімен және оның VDR генінің полиморфизмімен байланысы

8D10102– Медицина

Философия докторы (PhD)
дәрежесін алу үшін дайындалған диссертация

Ғылыми жетекші
PhD., қауымдаст. проф.
А. Аманжолқызы

Шетелдік ғылыми кеңесші
MD, проф.
Ibrahim A. Abdelazim(Египет)
MD, PhD., проф.
Edgaras Stankevicius
(Литва, Каунас)

Қазақстан Республикасы
Ақтөбе, 2023

МАЗМҰНЫ

НОРМАТИВТІК СІЛТЕМЕЛЕР	3
АНЫҚТАМАЛАР	5
БЕЛГІЛЕУЛЕР МЕН ҚЫСҚАРТУЛАР	10
КІРІСПЕ	12
1 БІРІНШІЛІК ДИСМНОРЕЯ АНЫҚТАЛҒАН ЖАСӨСПІРІМ ҚЫЗ БАЛАЛАРДАҒЫ D ДӘРУМЕНИ МЕН VDR ГЕНІНІҢ ПОЛИМОРФИЗМІНІҢ РӨЛІ (ӘДЕБИЕТТІК ШОЛУ)	16
1.1 Біріншілік дисменорея: таралу жиілігі, соңғы заманауи ілімі	16
1.2 Біріншілік дисменореяның этиопатогенетикалық ерекшеліктері	19
1.3 Біріншілік дисменореяның клинико-диагностикалық ерекшеліктері	21
1.4 Біріншілік дисменореяны анықтаудың жаңа тәсілдері: біріншілік дисменореяның этиопатогенезіндегі D дәруменінің жеткіліксіздігінің рөлі	23
1.5 Стероидты гормондардың (эстрадиол, прогестерон) біріншілік дисменорея ағымына әсері	27
1.6 Біріншілік дисменорея кезіндегі генетикалық факторлардың әсерлері	29
2 ЗЕРТТЕУ ОБЪЕКТІСІ МЕН ӘДІСТЕРІ	31
2.1 Зерттеуге алынған топтарға сипаттама	31
2.2 Зерттеудің объектісі мен дизайны	31
2.3 Зерттеудің негізгі клиникалық сатысы	33
2.4 Етеккір циклы кезіндегі ауырсынуды бағалау- ВАШ	34
2.5 Лабораторлы зерттеу әдістері	36
2.6 Генетикалық зерттеу әдісінің сипаттамасы	37
2.7 Статистикалық талдау	37
3 ЗЕРТТЕУДЕН АЛЫНҒАН НӘТИЖЕЛЕР	40
3.1 Екі топ арасындағы физикалық дамуы, D дәрумені, прогестерон мен эстрадиол гормондар деңгейі бойынша көрсеткіштердің жалпы сипаттамасы және салыстырмалы талдауы	40
3.2 D дәрумені деңгейімен физикалық даму көрсеткіштері, гормондар жағдайы және ВАШ арасындағы корреляциялық талдау	49
3.3 Екі топ арасындағы D дәруменінің деңгейіне байланысты VDR генінің генотиптері бойыншы талдау	53
3.4 VDR генінің GEN- expert нәтижелері	57
3.5 Біріншілік дисменореяны диагностикалаудағы болжам моделі ретінде шешім ағашын құру	59
4 ЗЕРТТЕУ НӘТИЖЕЛЕРІН ТАЛҚЫЛАУ	64
ҚОРЫТЫНДЫ	78
ТӘЖІРИБЕЛІК ҰСЫНЫСТАР	79
ПАЙДАЛЫНҒАН ӘДЕБИЕТТЕР ТІЗІМІ	80
ҚОСЫМША А – Пайдалы модельге патент	95
ҚОСЫМША Ә – Авторлық куәлік	96
ҚОСЫМША Б – Енгізу актілері	98

НОРМАТИВТІК СІЛТЕМЕЛЕР

Бұл диссертациялық жұмыста келесі нормативтік құжаттарға сілтемелер көрсетілген:

Қазақстан Республикасының Заңы. Ғылым туралы: 2011 жылдың 18 ақпанда, №407-IV қабылданған (31.03.2021 ж. өзгертулер мен толықтырулармен)

Қазақстан Республикасы Білім және ғылым министрінің бұйрығы. Білім берудің барлық деңгейлерінде мемлекеттік жалпыға міндетті білім беру стандарттарын бекіту туралы: 2018 жылдың 31 қазанда, №604 бекітілген (Қазақстан Республикасының Әділет министрлігінде 2018 жылғы 1 қарашада №17669 болып тіркелді).

МЕСТ 7.32-2017. (Халықаралық стандарт). Ақпараттық, кітапхана және баспа ісі жөніндегі стандарттар жүйесі. Ғылыми зерттеу жұмысы жөніндегі есеп. Құрылымы мен рәсімделу ережелері.

МЕСТ 5.101-98. (Халықаралық стандарт). Өнімдерді әзірлеу және іске қосу жүйесі. Ғылыми зерттеу жұмыстарын орындау тәртібі.

МЕСТ 8.417-2002. Өлшем бірлігін қамтамасыз етудің мемлекеттік жүйесі. Шамалардың өлшем бірліктері.

МЕСТ 7.1-2003. Ақпарат, кітапхана ісі және баспа ісі бойынша стандарттар жүйесі. Құжаттың библиографиялық сипаттамасы. Жобалауға қойылатын жалпы талаптар мен ережелер.

МЕСТ 7.12-93. Ақпарат, кітапхана және баспа ісі жөніндегі стандарттар жүйесі. Библиографиялық жазба. Орыс тілінде сөздерді қысқарту. Жалпы талаптар мен ережелер.

МЕСТ ISO 9001-2011 (ISO 9001:2008) – (Халықаралық стандарт). Инвитро зертханасы ISO медициналық зертханалардың 15189:2012 стандарттарына жауап беретін менеджмент жүйесінің сапасы. Жалпы талаптар.

МЕСТ 7.54-88 - Ақпараттық, кітапхана және баспа ісі жөніндегі стандарттар жүйесі. Ғылыми-техникалық құжаттары мен материалдардың қасиеттері жөніндегі сандық деректерді таныстыру. Жалпы талаптар.

Қазақстан Республикасының Заңы. Білім туралы: 1999 жылдың 7 маусымы, №389-І қабылданған.

Қазақстан Республикасының Халық денсаулығы және денсаулық сақтау жүйесі туралы: 2009 жылдың 18 қыркүйекте, №193-IV қабылданған (2011 жылғы 19 қаңтардағы өзгерістермен).

Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрінің м.а бұйрығы. Денсаулық сақтау ұйымдарының бастапқы медициналық құжаттама нысандарын бекіту туралы: 2010 жылдың 23 қарашада, №907 бекітілген (28.06.2012 ж. жағдай бойынша өзгерістермен және толықтырулармен).

«Қазақстан Республикасындағы баланың құқықтары туралы» Қазақстан Республикасының Заңы 8 Тамыз 2002 ж № 345-ІІ.ҚР МЗК 2020 жылғы 15 желтоқсандағы №ҚР DSM-264/2020 «Бекітілген ережелер профилактикалық медицина қоғамдар қауымы халыққа қызмет көрсет, балаларды жұмыспен

қамту, сондай-ақ балаларды ұйымдастыру».

Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрінің «дисменорея диагностикасы мен емі» «30» маусым 2020 ж №109 бұйрыққа қосымша.

АНЫҚТАМАЛАР

Бұл диссертациялық жұмыста келесі терминдерге сәйкес анықтамалар қолданылған:

Ауырсыну –денеге ішкі мүшелерден немесе сырттан қолайсыз тітіркендіргіш әсер еткенде туындайтын жан құбылысының жағдайы.

Алғашқы статистикалық деректер – статистикалық нысандарда алынған немесе тіркелген деректер.

Анаболизм – биосинтез немесе конструктивті метаболизм, клетканың қор заттары және құрылымдық элементтерінің биосинтез реакцияларының жиынтығы.

Аллельдер – (грек тілінен аударғанда бірге) белгілі бір белокты бақылайтын, гомологиялық хромосоманың бірдей бөліктерінде (локустарында) орналасқан геннің әртүрлі түрлері. Аллельдер арасындағы айырмашылық мутациямен шартталған.

Біріншілік дисменорея - кіші жамбас қуысында органикалық бұзылыс анықталмаған кезде етеккір алғашқы 72 сағатында ауырсырудың анықталуы.

Геннің экспрессиясы – ағзаның негізгі жасушаларының ақуыздары мен полипептидтеріне ДНҚ-нан РНҚ арқалы генетикалық мәліметтерінің тасымалдануы.

Ген – тұқымқуалаушылықтың элементарлы қарапайым бірлігі, ағзаның физиологиялық қызметін немесе қасиетін анықтайтын және ата-анасынан ұрпақтарына берілуі мүмкін тұқымқуалаушылық материалының ең аз бөлінбейтін элементі болып табылады.

Геннің полиморфизмі – геннің, сонымен бірге оның аллельді түрлерінің нуклеотидті жүйелігінің саналуандығы.

Генотип – гомологиялық хромосомаларда орналасқан, генетикалық нұсқаларының (аллельдерінің) бірігуі.

GEN-expert – "Жағдай-бақылау" зерттеулеріндегі генетикалық статистиканы есептеуге арналған GEN-expert онлайн калькуляторы.

Гетерозиготалы – гомологиялық хромосомалардың сәйкес келетін локустарындағы әртүрлі аллельдердің генетикалық нұсқасы.

Гомозиготалы – гомологиялық хромосомалардың сәйкес келетін локустарындағы бірдей аллельдердің генетикалық нұсқасы.

Гормондар – қоздырамын, қозғаймын — эндокринді бездер немесе эндокриндік қызметке қабілетті жекеленген жасушаларға бөлетін белсенді органикалық биологиялық заттар.

Диагностика – анықтауға іздестіруге және анықтауға арналған теория, әдістер және жабдықтар туралы ілім.

Диагноз – тексерілетін адамның денсаулығының патологиялық жағдайы туралы медициналық қорытынды.

Денсаулық – биологиялық (іштен туа біткен және жүре пайда болған сырқат белгілеріне қарап) және әлеуметтік факторларды ескере отырып, кешенді түрде анықтайды.

Етеккір – әйел адамдардың жатырының эндометрий қабатының жаңару үдерісінен қанды бөліністің болуы.

Етеккір циклі – деп менструацияның бірінші күні мен келесі етеккірдің алдындағы соңғы күннің аралығын атайды.

Екіншілік дисменорея – кіші жамбас қуысында органикалық бұзылыс анықталуымен жүретін етеккірдің ауырсынуымен келуі.

Жасөспірім кезең – адамда жан қуатының сапалық жаңа құрылымдары (жыныс мүшелерінің жетілуі, сана-сезімнің артуы, айналасымен қарым-қатынасының жаңа мазмұнға ие бола бастауы, іс-әрекетінің күрделене түсуі, моральдік-этикалық түсініктер.

Жасөспірімдер – ДДҰ анықтамасы бойынша 10-19 жас аралығындағы адамдар (ерте жасөспірімдік шақ - 10-14 жаста; кеш жеткіншек – 15 -19 жас).

Жастар – он төрт жастан жиырма жасқа дейінгі Қазақстан Республикасының азаматтары.

Жасуша нысаны - гормон арқылы бөлінетін сұйықтықты нәруыз - рецептормен байланысуы.

Жауап – түйіндегі бақылаулардың жалпы санынан берілген түйін үшін мақсатты санаттағы бақылаулардың пайызы.

Жыныстық даму (жыныстық жетілу) - дәл интеграцияның нәтижесі және барлық деңгейдегі эндокриндік құрылымдардың үйлесімді реттелуі: гипоталамус, аденогипофиз және жыныс бездері, екіншілік жыныстық белгілердің дамуына әкеледі.

Индекс – түйіндегі жауаптың жалпы үлгідегі жауапқа қатынасы. Берілген түйіндегі мақсатты мән жоғары (>100%) немесе төмен (<100%) тәуекел екенін анықтайды.

Катаболизм –энергетикалық метаболизм, бейорганикалық және органикалық қосылыстардың тотығу реакцияларының жиынтығы.

Пайда, N – мақсатты санатқа жататын берілген түйіндегі бақылау бірліктерінің саны.

Пайда, % – Үлгідегі мақсатты санаттың жалпы көлемінен берілген түйін үшін мақсатты санаттағы бақылаулардың пайызы.

Псевдорандомизация әдісі – (бейімділік баллының сәйкестігі - PSM) - зерттеуде топтарды салыстыру кезінде нәтижелерді бұрмалайтын әртүрлі факторлардың әсерін жоюдың тиімді әдісі.

Патогенез – аурудың даму механизмін, ағымын және нәтижесін зерттейтін ғылым.

Патологиялық реакция – организмнің немесе оның жеке жүйелерінің тітіркендіргіштердің әсеріне адекватты емес реакциясы.

Патология - бұл қалыптыдан ауытқыған жағдай.

Қалыпты таралу - бұл мәндердің көпшілігі диапазонның ортасында кластерленген, ал қалғандары симметриялы түрде кез келген экстремалды конусты болатын деректер жиынтығының орналасуы.

Қан – ағзаның сұйық байланыс тіні арқылы қалыптасқан ішкі ортасы.

Қан сарысуы — қанның сұйық бөлігі. Ол организмнен тыс ұйыған

қаннан бөлініп алынады. Құрамы жағынан қан плазмасына ұқсас, бірақ сарысуда фибриноген болмайды.

Конфаундер – нәтижелерін, бұрмалануы мүмкін фактордың әсер ету бағыты мен өлшемнің есептелген және нақты мәні арасындағы айырмашылықтары.

Колмогоров-Смирнов критерий – сынақ үлгінің байқалған таралуы мен теориялық таралу арасында салыстыру қажет болған жағдайларда қолданылады.

Полимеразды тізбекті реакция (ПТР) – бұл молекулалық биологияның эксперименттік әдісі, ол биологиялық үлгіде кейбір нуклеин қышқылының фрагменттерінің (НК) төмен концентрациясының едәуір жоғарылауына мүмкіндік береді.

Полиморфизмнің қалыпты нұсқасы – басқа нұсқалардың ізашары болып табылатын, популяция ауқымында кеңінен таралған полиморфизм нұсқасы.

Полиморфизмнің мутантты нұсқасы – қалыпты нұсқаның өзінің ізашарына байланысты дамиды мутацияға келтірілген полиморфизм нұсқасы.

Медиана – элементтердің орташа мәні болып табылады және таралудағы орташа мәнді білдіреді.

Метаболизм – тіршілік қабілетін сақтау және сыртқы ортамен қарым-қатынасын, организмге қоректік заттардың еніп, олармен ферменттер әсерінен ыдырауын, пайда болған жай заттардың жасушалар мен мүшелерге тасымалданып, олардың тотығуын, энергия бөлініп шығуын, жасуша құрамындағы түзілістердің биосинтезделуін және қорытылған өнімдердің организмнен бөлініп шығуын қамтамасыз етуі.

Метаболизмдік жол – жасушадағы қандай да болса, бір заттың белгілі бір тәртіппен ферменттік айналуға түсуі.

Метаболиттер – метаболизм нәтижесінде пайда болатын аралық өнім деп аталады.

Регрессиялық сенімділік аралығы – екі фактордың жақындығын анықтау тәсілі болып табылады және бағалаудың дұрыстығын тексеру үшін қолданылады.

Репродуктивті денсаулық – бұл жүкті болу мен босану қабілетін, жыныстық жолмен берілетін аурулардың қауіпсіз жыныстық қатынасқа түсу мүмкіндігін сипаттайтын толық физикалық, психикалық және әлеуметтік жағдай, жүктіліктің, босанудың қауіпсіздігінің кепілі, баланың өмірі мен денсаулығы, ананың амандығы, келесі жүктілікті жоспарлау мүмкіндігі, оның ішінде қажетсіз жүктіліктің алдын алу.

Репродуктивті жүйе – бұл биологиялық түрді көбейтуге бағытталған ағзадағы мүшелер мен процестердің жиынтығы.

Репродуктивті потенциал – физикалық және психикалық деңгей әлеуметтік жетілу кезінде сапаны анықтайтын ұрпақтың денсаулығы.

Респондент – статистикалық әдіснамаға сәйкес статистикалық байқау объектісі бойынша деректерді ұсынатын жеке немесе заңды тұлға және оның

құрылымдық және оқшауланған бөлімшелері;

Респонденттердің алғашқы статистикалық деректерді ұсыну графигі – респонденттердің тобы, статистикалық байқаулардың атаулары, респонденттердің алғашқы статистикалық деректерді ұсыну кезеңділігі мен мерзімдері және алғашқы статистикалық деректердің жиналған мәліметтері.

Ремиссия – аурудың дамуын бәсеңдету немесе тоқтату, ішінара кері даму немесе клиникалық көріністердің толық жойылуымен көрінетін науқас жағдайының уақытша жақсаруы.

Модельдеу – адамның іс жүзінде ауру туралы идея жасауы.

Мультипликативті теория – бір мезгілде болатын екі тәуелсіз оқиғаның ықтималдығы олардың жеке ықтималдықтарының көбейтіндісі арқылы анықталатынын айтады.

Овуляция фазасы – фазаның басында жетілген анализ без арқылы фолликуллардың жарылуы.

Лютеинді фазасы – бос фолликулдың орнында прогестерон гормонын өндіретін лютеум қалыптасу фазасы.

Статистикалық ақпарат – алғашқы статистикалық деректерді және деректерді өңдеу процесінде алынып, біріктірілген деректер.

Статистикалық әдіснама – статистикалық қызметте пайдаланылатын, белгіленген тәртіппен бекітілген ғылыми негізделген амалдардың, тәсілдер мен әдістердің жиынтығы.

Симптом – бұл ауруды диагностикалау және болжау үшін қолданылатын сау денеге тән емес аурудың белгісі.

Синдром – бір патогенезі бар бірқатар белгілердің (симптомдық кешен) тұрақты үйлесімі.

Толық СШАID – бұл санаттар тек екі санат қалғанға дейін және жалпы минималды р-мәніне жеткенге дейін әртүрлі комбинацияларда біріктірілетін СШАID түрі.

Түйін-үл (еншілес түйін) – бөліну нәтижесінде пайда болған жаңа түйіндер.

Түйін-әке (ата-ана түйіні) – бөлінген түйін.

Терминал түйіндері (жапырақтары) – болашақта сынбайтын соңғы түйіндер.

Түйін нөмірі – ағаш диаграммасында түйінді табу үшін пайдаланылады.

Түйін, N – бақылау бірліктерінің саны.

Түйін, % – Бастапқы үлгідегі осы түйіндегі адамдардың пайызы.

Хромосома – гендердің тасымалдаушысы болып табылатын жасуша ядросының құрамдас бөлігі. Хромосоманың негізінде сызықты ДНҚ молекуласы болады.

Хи-квадрат үлестірімі – стандартты қалыпты кездейсоқ шамалардың квадраттарының қосындысының таралуы.

Шешім ағашы / жіктеу ағаштары (Decision Tree / Classification Tree) – бір тәуелді айнымалының бірнеше тәуелсіз айнымалылармен байланысын зерттеу әдісі. Шешім ағашы (decision tree) - бұл иерархиялық, дәйекті

құрылымдағы деректерді ұсыну тәсілі, мұнда әр объект шешім беретін жалғыз түйінге сәйкес келеді.

Фолликулярлы фаза - етеккірдің бірінші күнінен басталатын цикл. Бұл кезеңде аналық безде фолликулалар пісіп жетіледі.

Экзон – бұл, негізгі геннің нәруызды өнімінің аминқышқылды тізбегін кодтайтын, геннің фрагменті.

БЕЛГІЛЕУЛЕР МЕН ҚЫСҚАРТУЛАР

АҚ	– Акционерлік қоғамдастық
БД	– біріншілік дисменорея
БҰҰ	– біріккен ұлттар ұйымы
БМ	– биохимиялық маркер
БМ	–білім министрлігі
БҚМУ	– Батыс Қазақстан медицина университеті
ВАШ	– визуалды аналогтық шкала
VDR	– D дәруменінің рецепторы
VRS	– вербалды бағалау шкаласы
ГА	– генитальды аурулар
ГМӨ	– гендік модификация өнімдері
ГМ	– генетикалық маркер
г/тәу	– тәулігіне/1грамм
г/л	– тәулігіне/1литр
ҒЗЖ	– Ғылыми-зерттеу жұмысы
ЖММК	– жоғары мамандандырылған медициналық көмек
ДНҚ	– дезоксирибонуклеин қышқылы
ДСМ	– денсаулық сақтау министрлігі
ДСИ	–дене салмағының индексі
D 15	–дегидрогеназа
k	– тәуелсіз стандартты
ҚМПА	–Қазақстанның жыныстық және репродуктивті денсаулық жөніндегі қауымдастығы
ҚР	–Қазақстан Республикасы
ҚР БҒМ//ҚР БжҒМ	–Қазақстан Республикасы Білім және ғылым министрлігі.
ҚФ	– қауіп факторы
ИФТ	– иммуноферменттік талдау
М	– орташа арифметикалық
НҚ	– нуклеинді қышқыл
NRS	–сандық бағалау шкаласы
ПК	–пубертантты кезең
ПТР	–полимеразды тізбекті реакция
PSM	– псевдорандомизация әдісі, бейімділік балл сәйкестігі
PG	– простагландиндер
РНҚ	–рибонуклеинды қышқыл
SD	– стандартты ауытқу
СИ	–сенімділік интервалы
T/T	–БД даму қауіпі табылмаған, полиморфизмнің қалыпты нұсқасы

T/C	– БД даму қаупі, полиморфизмнің гетерозиготалы генотип, аллельдердің екі жұбының бірінде мутацияның табылуы
C/C	–БД даму қаупі, полиморфизмнің гомозиготалы генотипі, мутация екі жұптастырылған аллельдерінде табылуы
CHAID	– (Chi Squared Automatic Interaction Detection) – көп өлшемді түйіндерді бөлуге мүмкіндік береді
QUEST	–(Quick, Unbiased, Efficient Statistical Tree) - жақсартылған талдау опцияларын пайдаланатын және ол құрастыратын жіктеу ағаштарының сенімділігі мен тиімділігін арттыру үшін бірқатар жаңа құралдарды қамтитын екілік жіктеу ағаштары бағдарламасы
CRT	– (Classification and Regression Trees) бір өлшемді тармақталудың барлық мүмкін нұсқаларының толық таңдауын қамтитын жіктеу ағаштарының бағдарламасы
ТБА	–туа біткен ақаулар
UNFPA	–Біріккен Ұлттар Ұйымының Халық қоры
<20 нг/мл	–тапшылық
20-30	–жеткіліксіздік
30-100	–адекватты деңгей
> 100	–уытты әсер
ФЖ	–функционалды жағдай
ФрЖ	–фертильды жас
ХКД	–Халықаралық код диагнозы
Х2	–Хи-квадрат үлестірімі
цАМФ	– аденозинмонофосфатпен
ЦОГ	–циклооксигеназа
ЭГА	–экстрагенитальды аурулар

КІРІСПЕ

Мәселенің өзектілігі

Ұлт болашағы ең алдымен, жасөспірімдердің денсаулығымен, олардың ұрпақты болу қабілетімен анықталады. Жасөспірімдердің репродуктивті денсаулығының жай-күйі қазіргі уақытта мамандар арасында ғана емес, сонымен қатар қоғамда талқыланатын мәселе болып табылады. Пубертатты кезең, ағзаның жыныстық жетілуінің қалыптасу кезеңі ретінде, әрбір әйелдің репродуктивті жүйесінің қалыптасуында маңызды орын алады және көп жағдайларда қыз балалардың жыныстық жетілу кезеңіндегі үйлесімділігі мен дамуына тікелей байланысты. Соңғы он жылдықтағы шолу мәліметтері денсаулық көрсеткішінің айқын қолайсыз тенденцияларымен қатар, жасөспірім қыз балалар арасындағы маңызды өзгерістердің байқалғанын көрсетеді, өйткені бұл көп жағдайда теңгерімсіз физикалық жүктемемен, созылмалы стресс және халықтың өз денсаулығына қатысты сауатсыздығы тәрізді түрлі факторлармен байланысты.

Жасөспірім қыз балалардың репродуктивті қызметінің маңызды маркері - етеккір циклінің сипаттамалары болып табылады. Бұл репродуктивті жүйенің, соматикалық денсаулықтың, эндокриндік жүйенің, етеккір циклінің қызметін реттеу механизмдерінің, психикалық денсаулық пен әлеуметтік әл-ауқаттың интегралды көрсеткіші болып табылады [1, 2].

ДДҰ деректері бойынша 10 жастан 20 жасқа дейінгі жасөспірім қыз балалардың шамамен 94% етеккір кезінде ауырсынуды сезінеді, 15% жағдайда бұл әлеуметтік белсенділіктің төмендеуіне және жұмыс қабілетінің жоғалуына әкеледі. Шетел зерттеулеріне сәйкес жасөспірімдер арасында біріншілік дисменореяның таралуы 8-ден 90% -ға дейін, ал Еуропа мен АҚШ-та 65-85% құрайды, Азия елдеріндегі ұқсас зерттеулер бұл аурудың жоғары жиілігін 90%-ға дейін көрсетті [3-5]. Әртүрлі аймақтардағы кездесу жиілігіне байланысты ауытқулардың кең ауқымды стандартталған тәсілдердің жоқтығына және этникалық ерекшеліктеріне байланысты [6, 7].

Қазақстан Республикасында жыныстық жетілу кезіндегі жасөспірім қыз балаларда біріншілік дисменорея N94.4 (БД) диагностикасы органикалық өзгерістерінсіз функционалдық бұзылыс ретінде балалар және жасөспірім гинекологтарының диагностикалық және емдеу критерийлері ұлттық клиникалық хаттама бойынша жүргізіледі [8]. Отандық зерттеушілердің деректері бойынша БД балалар гинекологының қабылдауында болған 12% жасөспірімді құрады [9].

Простагландиндердің шектен тыс бөлінуі нәтижесінде жатырдың жиырылу белсенділігінің бұзылуы - біріншілік дисменореяның дәлелденген тұжырымы болып табылады [10]. D дәруменінің рөлі туралы қыз балаларда етеккір циклінің бұзылуы мен жыныстық жетілу жасында D дәруменінің тапшылығы мен клиникалық көріністердің кең ауқымын анықтайтын әртүрлі басқа факторлар арасында күшті корреляция бар екені анықталды [11-13]. D дәрумені жатырдың жиырылуы кезінде арахидон қышқылының туындысы

прогласагландиндердің өндірілуін бірнеше жолмен төмендетуі мүмкін. 25(OH)D деңгейі лютеинді фазада төмендейтіні, эстрадиолдың бауырда 1- α -гидроксилаза мен 24-гидроксилазаның ыдырауына ұшырап, 25(OH)D3 деңгейін төмендетеді. Аналық без гормондары лютеинді фазада шыңына жетеді де, D дәруменінің деңгейінің төмендеуіне әкеледі. Нәтижесінде аналық без гормондарымен D дәрумені метаболизмінің циклдік бұзылуы жасөспірім қыз балалардың біріншілік дисменореяның симптомдарының пайда болуына әкеледі [14-16]. Бізге қол жетімді әдебиеттерде BD генетикалық анықтауға қатысты бірнеше зерттеулер ғана табылды. Интерлейкиндер өндірісіне жауап беретін гендердің BD-мен байланысы анықталды [9,с. 5]. Өртүрлі генотиптер/аллель жиіліктері, VDR rs7975232, rs1544410, rs2228570, rs731236 және қабыну аурулары бар гаплотиптер арасындағы байланыс туралы мәлімет қызығушылық тудырады [17].

Жасөспірім қыз балалардағы біріншілік дисменореяның жоғары жиілігі, көп факторлы сипаты, патогенезінің механизмдерінің өртүрлілігі және клиникалық көріністері бұл мәселенің өзектілігін және одан әрі зерттеу қажеттілігін көрсетеді.

Зерттеу мақсаты

Жасөспірім қыз балалардың біріншілік дисменорея кезіндегі D дәрумені, эстрадиол және прогестерон гормондары деңгейлері мен VDR (rs731236) генінің полиморфизмі арасындағы байланысын бағалау.

Зерттеу міндеттері

1. Зерттелуші жасөспірім қыз балалардың D дәрумені деңгейін, эстрадиол және прогестерон гормондары жағдайын бағалау.

2. Біріншілік дисменорея анықталған жасөспірім қыз балалардың D дәруменінің деңгейіне сәйкес VDR гені rs731236 генотиптері жиілігіне талдау жүргізу.

3. Біріншілік дисменорея кезіндегі D дәрумені деңгейімен және VDR гені полиморфизмі арасындағы өзара байланысын анықтау.

Ғылыми жаңалығы

- Зерттеу шеңберінде, алғаш рет Қазақстанда біріншілік дисменорея анықталған жасөспірім қыз балалар арасында D дәруменінің деңгейі және VDR гені полиморфизмінің жиілігі анықталды;

- Біріншілік дисменорея анықталған жасөспірім қыз балалар арасында D дәрумені деңгейімен және VDR гені полиморфизмі арасындағы байланыс анықталды.

Теориялық және тәжірибелік маңыздылығы

Жасөспірім қыз балалар арасында біріншілік дисменореяны болжау үшін, қолдануы мүмкін статистикалық моделдеу нәтижесінде D дәруменінің рецепторы VDR генімен болжау моделі алынды.

Қазақстан Республикасының Денсаулық сақтау министрлігі, Денсаулық сақтау сапасы жөніндегі бірлескен комиссиямен бекітілген 30 шілде 2020 жылғы № 109 хаттамасына сәйкес, «Біріншілік дисменореяны диагностикалау» үшін D дәрумені деңгейін анықтауды қосымша критерийі ретінде енгізуге мүмкіндік туғызады.

Денсаулық сақтау басқармасымен бірлесе отырып, жасөспірім қыз балалардың жыныстық жетілу кезеңіндегі етеккір циклінің физиологиялық қалыптасуына байланысты, мәселелерді шешуде тиімдірек екенін дәлелдейді.

Жасөспірімдердің репродуктивті денсаулығын қорғау үшін - ерте диагностикалау, өсіп келе жатқан жасөспірімдер ағзасының жыныстық дамуындағы D дәрумені деңгейін қалыпты ұстауға және бақылауға мүмкіндік береді.

Қорғауға шығарылған ережелер

1. D дәрумені деңгейіне әсер ететін генетикалық полиморфизмдерді анықтау, D дәрумені тапшылығына бейім жасөспірім қыз балаларда біріншілік дисменореяны ерте диагностикалауға мүмкіндік береді.

2. Жасөспірім қыз балалардың біріншілік дисменореяның дамуында VDR гені полиморфизмі бойынша нәтижелер жоғары ықтималдықпен мүмкіндік береді.

3. D дәрумені тапшылығына негізделген біріншілік дисменореяның ағымын ерте диагностикалау, жасөспірім қыз балалар арасында екіншілік дисменореяны алдын – алуға мүмкіндік береді.

Жұмыстың апробациясы

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

Зерттеу нәтижелері ғылыми-практикалық конференцияларда баяндалды

- Дүниежүзілік остеопорозға қарсы күрес күніне орай ұйымдастырылған Қазақстан Республикасының жақын және алыс шетел медициналық оқу орындары арасында «Заманауи медицина: жаңа көзқарас және өзекті зерттеулер» атты халықаралық ғылыми-тәжірибелік конференциясында «Полиморфизм гена рецептора витамина D VDR и минеральной плотности костной ткани у азиатских девочек-подростков с первичной дисменореей» және «Особенности полового развития у девочек подростков с первичной дисменореей» Литва, Kaunas Medicine volume 57, Supplement 2, 2021 (20 ақпан 2021 жыл, Ақтөбе қаласы);

- «Биология, медицина және фармацияның даму болашағы» атты жас ғалымдар мен студенттердің VIII халықаралық ғылыми конференциясында онлайн форматта Нұрсұлтан Назарбаев қоры жанындағы Ғылым жөніндегі кеңесі «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ «Распространенность гена VDR, COL1A1, CALCR среди девочек подростков с первичной дисменореей» (9-10 желтоқсан 2021 жыл);

- «Қазақстанның жыныстық және репродуктивті денсаулық жөніндегі қауымдастығы (ҚМПА)» ұйымдастыруымен II Халықаралық конференциясында «Біріншілік дисменорея кезіндегі D витаминінің тапшылығы» (2023 жыл, 7-8 сәуір, Алматы қаласы).

Диссертация тақырыбы бойынша жарияланымдар

Диссертация тақырыбы бойынша 11 ғылыми баспа жұмыстары

жарияланды. Оның ішінде халықаралық ғылыми-практикалық мәліметтеріндегі – 3 тезис, Web of Science және Scopus ақпараттық базасында индекстелінетін халықаралық журналдағы – 3 мақала, Қазақстан Республикасының Білім және ғылым саласында сапаны қамтамасыз ету комитетімен ұсынылған ғылыми басылымдардағы – 2 мақала, авторлық құқықпен қорғалатын объектілерге құқықтардың мемлекеттік тізіліміне мәліметтерді енгізу – 2, ғылыми-зерттеу нәтижелерін клиникалық практикаға енгізуге арналған актілер – 2, Қазақстан Республикасының пайдалы модельге патенті – 1 алынды.

Автордың жеке қосқан үлесі

Ғылыми зерттеудің идеясын, мақсаты мен міндеттерін әзірлеу, деректер жиынтығын жүргізу және клиникалық, зертханалық және генетикалық зерттеулер жүргізуге келісім алу, зерттеу нәтижелерін статистикалық өңдеу, тұжырымдар мен ұсыныстарды құрастыру, мақала мен тезистер жазылды.

Диссертация құрылымы және көлемі

Диссертация кіріспе, әдебиетке шолу, зерттеу әдістері мен материалдары, зерттеуден алынған нәтижелер және генетикалық зерттеу нәтижесі, зерттеу нәтижелерін талдау және қорытынды, тәжірибелік ұсыныстар, қолданылған әдебиеттер, қосымшалар бөлімдерінен тұрады. Жұмыс 103 бет компьютерлік терілімдегі мәтіннен тұрады. Құрылымы 23 кесте, 13 суреттен тұрады. Қолданылған әдебиеттер саны 205, оның 177 – шетел әдебиеттері.

1 БІРІНШІЛІК ДИСМНОРЕЯ АНЫҚТАЛҒАН ЖАСӨСПІРІМ ҚЫЗ БАЛАЛАРДАҒЫ D ДӘРУМЕНІ МЕН VDR ГЕНІ ПОЛИМОРФИЗМІНІҢ РӨЛІ (ӘДЕБИЕТТІК ШОЛУ)

1.1 Біріншілік дисменорея: таралу жиілігі, соңғы заманауи ілімі

Дисменорея - етеккір кезінде жасөспірім қыз балалар мен репродуктивті жастағы жас әйелдердің көбінде кездесетін кең таралған гинекологиялық аурулардың бірі [18,19]. Бұл кең таралған ауру болса да, ол әдетте уақытылы диагностикаланбайды және әйелдердің көпшілігі медициналық көмекке жүгінбейді. Дисменорея іштің немесе жамбастың төменгі бөлігіндегі бел, аяқ және санның ішкі бөлігін иррадиациялай алатын циклдік ауырсыну ретінде анықталады [20-22]. Оны бірінші дисменорея (БД) және екінші дисменорея (ЕД) деп бөледі. БД деп кіші жамбас мүшелерінің қандай да бір анық патологиясыз етеккір ауырсынумен келуін түсінеміз, ол әдетте алғашқы етеккір келген уақытынан екі жыл ішінде басталатын овуляторлы цикл кезінде анықталатын жағдай [23]. Ал екіншілік дисменорея - эндометриоз, кіші жамбас мүшелерінің созылмалы қабыну аурулары, аденомиоз, эндометрия полиптері және қабыну ауруларының асқынулары сияқты кіші жамбас мүшелерінің негізгі патологиясымен байланысты болуы мүмкін.

Бұл көтерілген мәселе, алғашқы етеккірдің келу жасы (алғашқы менархе) екі жылда етеккір циклдың көпшілігінде ановуляторлы түрінде кездесумен байқалады. Овуляцияның болмауына қарамастан, тұрақты етеккір циклының дамуында фолликулдарның белсенуіні әсерінен эстроген деңгейінің көтерілуіне және төмендеуіне әсер етуі мүмкін.

Жасөспірім қыздар арасындағы ДДҰ зерттеулері менархиядан кейінгі 2 жыл арасында 67% -да және етеккір циклы тұрақты болатынын анықтады (яғни 20-40 күн аралығымен және 10 күннен аспайтын ұзақтықпен болатын) алға тартып отыр [24, 25].

Liven Wang және авторлары (Репродуктивті медицина кафедрасы, Сянья ауруханасы, Орталық Оңтүстік университеті, Чанша, Қытай) зерттеуінде PubMed, Embase, Кокран кітапханасы, Web of Science, Ұлттық білім инфрақұрылымы, WANFANG және VIP дерекқорында жарияланған 96 нәтижелерді метаанализ жасай отырып, БД-нің жалпы таралуы 66,1% (95% сенімгерлік аралығы [СИ] 63,4-68,9), 31,1% (СИ 28,1-34,3), 25,7% (СИ 23,4-28,0) және 8,3% студенттерді (СИ 7,4-28,0) құрады. БД-ның ағымы жеңіл, орташа және ауыр болуына байланысты мағлұмат берді. Бұдан басқа, БД-ның таралуы соңғы 10 жылдықта артқаны, 2010 жылға дейін 58,8% (СИ 54,3-63,7), бірақ 2010 жылдан кейін 68,5% (СИ 65,5-71,6) байқалды [26].

Бүкіл әлемде БД таралуы ұрпақты болу жасындағы әйелдердің 45-тен 95% -ына дейін ауытқиды, олардың 2-29% -ы қатты ауырсыну сезімі болатыны анықталып отыр [27-30]. Ливанда БД-ның ұлттық таралуы 38,1-ден 89,6% -ға дейін ауытқиды, әр түрлі жас топтары мен түрлі кәсіпте болуымен пайыз мөлшері түрлі болып анықталғанын алға тартты [31-33]. Бұл айырмашылық БД, зерттеу жүргізген топтар арасында яғни, этникалық қатыстылығын және

қоғамдастықтар арасындағы ауырсынуды қабылдаудағы айырмашылықтарды бағалау үшін пайдаланылатын әртүрлі әдістер бар болуына байланысты екенін тұжырымдап отыр [34].

ДДҰ мәліметтері бойынша, 10-20 жас аралығындағы қыздар арасында 94% -ға дейін етеккір ауырсынумен келетіні анықталды. Ресейлік және шетелдік ғалымдардың әдебиет деректері бойынша жасөспірім қыздар арасында БД таралуы 8% -дан 90% -ға дейін өзгереді. Әлеуметтік белсенділіктің төмендеуіне де, 15% жағдайда жұмыс істеу қабілеттілігін жоғалтуға әкелетін ауыр түрдегі БД [35].

Бұл мәселенің өзектілігі жасөспірім қыздардағы гинекологиялық аурулар құрылымында етеккір циклінің бұзылуының жоғары таралуына байланысты. 60% жағдайда балалар гинекологына барудың жиілеуі және мектепте сабаққа келмеуінің себептерінің ішінде біріншілік дисменорея бірінші орында және жасөспірім қыздарды ауруханаға жатқызудың 13%-н құрап шұғыл себептерінің ішінде төртінші орында келеді [36].

Жасөспірімдер арасында Швейцарияда – 86,6%, АҚШ-та – 65%-дан 85%-ға дейін, Италияда – 84,1%, Қытайда – 56,4%, Турцияда 84,6%, ал Ресейде, в. оның кейбір аймақтарында БД - мен сырқаттанушылық 19,2%-дан 84,5%-ға дейін ауытқиды [37-44].

Сонымен, дисменорея - циклдік патологиялық процесс, етеккір кезінде іштің төменгі бөлігіндегі ауырсынумен сипатталатын, психоэмоционалды және метаболикалық-эндокриндік белгілер кешенімен бірге жүреді [45].

Этиологиялық фактор бойынша:

Біріншілік (функционалды): кіші жамбас қуысында генитальды патология анықталмаған жағдайда пайда болатын іштің төменгі бөлігіндегі толғақ тәрізді ауырсынудың болуымен сипатталатын симптом;

Екіншілік (органикалық): кіші жамбас қуысында генитальды патология (эндометриоз, аденомиоз немесе жатыр миомасы) анықталған жағдайда пайда болатын іштің төменгі бөлігіндегі толғақ тәрізді ауырсынудың болуымен сипатталады.

Қазақстан Республикасында жыныстық жетілу кезіндегі жасөспірім қыз балаларда біріншілік дисменорея диагнозы ХКД - N94.4 (БД) диагностикасы органикалық өзгерістерінсіз функционалды бұзылыс ретінде балалар және жасөспірім гинекологтарының диагностикалық және емдеу критерийлері ұлттық клиникалық хаттама бойынша жүргізіледі.

Ауырлық дәрежесі бойынша:

- әлсіз;
- орташа;
- ауыр болып бөлінеді.

Кезеңі бойынша:

-компенсацияланған (аурудың белгілері жылдан жылға асқынуы дамымаған кезде);

-декомпенсацияланған (аурудың белгілері етеккірдің келу уақытына қарау

Визуальды аналогтық шкала бойынша ауырсынуды осылайша әртүрлі сипаттаған [46-49].

Н. Joffe және басқа авторлардың мәліметтері бойынша, жасөспірім қыздарда жиі кездесетін аурулардың бірі – жамбас қуысы ағзаларының созылмалы ауырсыну синдромы, оның популяцияда кездесу жиілігі 14-тен 16%-ке дейін құрады [50].

Жасөспірім қыздар арасында жамбас қуысы ағзаларының созылмалы ауруларының ең көп таралу себептеріне дисменорея, эндометриоз, аналық без кисталары, тірек-қимыл аппаратының бұзылуы, кіші жамбас қуысы ағзаларының созылмалы қабыну ауруы, кіші жамбас қуысы ағзаларындағы спайкалық процесс пен тоқ ішектің тітіркену синдромы жатады [51].

Жергілікті ғалымдар С.Ш. Исенова және авторлар өз мақалаларында зерттеу нәтижелері Қазақстанның әртүрлі аймақтарында тұратын 4200 қыздар мен ұрпақты болу жасындағы әйелдердің онлайн-сауалнамасы арқылы біріншілік дисменорея анықталған зерттеушілердің 70% - ында дисменореяның жоғары деңгейі анықталды. Олардың ішінде етеккір кезінде қатты ауырсыну, қыздардың 14% -ы уақытша еңбекке жарамсыздыққа дейін болды. Ауырсыну синдромын тоқтату үшін респонденттердің көпшілігі дәрігердің рецептсіз, өзін-өзі емдеусіз ауыратындарды бақылаусыз қабылдаған деген тұжырысқа келген [52].

Қазақстанның әр өңірінен онлайн анкеталауға қатысқан қыздар мен әйелдердің саны: 3 қала республикалық маңызы бар: Нұрсұлтан қаласы - 13,7% (576), Алматы қаласы - 26% (1092), Шымкент қаласы - 9,42% (396) және 14 облыс: Ақмола облысы - 0,9% (18), Ақтөбе облысы - 3,71% (156), Алматы облысы - 5,14% (216), Атырау облысы - 4,86% (204), Шығыс Қазақстан облысы - 1,7% (72), Жамбыл облысы - 5% (210), Батыс Қазақстан облысы - 5,3% (222), Қарағанды облысы - 3,9% (138), Қостанай облысы - 0,4% (18), Қызылорда облысы - 6,3% (264), Маңғыстау облысы - 5% (210), Павлодар облысы - 0,6% (24), Солтүстік Қазақстан облысы 0,4% (18), Түркістан облысы - 3,9% (348) [53-56].

ДДҰ мәліметтері бойынша, 10-20 жас аралығындағы қыздар арасында 94% -ға дейін етеккір ауруымен ауырады. Ресейлік және шетелдік ғалымдардың әдебиет деректері бойынша жасөспірім қыздар арасында БД таралуы 8% -дан 90% -ға дейін өзгереді. Әлеуметтік белсенділіктің төмендеуіне, 15% жағдайда жұмыс қабілеттілігін жоғалтуға әкелетін ауыр БД. Лос-Анджелестегі мектеп оқушыларының 10% дисменореяға байланысты сабақтарды босатқаны байқалды [57-60].

Ағымдағы зерттеу Ливан университеттерінің студенттері арасында бастапқы дисменореяның жоғары таралуын анықтады. Бұл нәтиже Ливанда 89,6%, Литвада 84,2%, Австралияда 88%, Палестинада 85,1%, Солтүстік Ганда 83,6% және Италияда 84,1% қоса алғанда, әртүрлі елдерде жүргізілген бірнеше бір-бірін толықтырып отырған зерттеулер дәлел бола алады. Бұл БД қоғамдық денсаулық сақтаудың кең таралған проблемасы болып табылатынын көрсетеді, оны тиісті түрде шешу керек. Соған қарамастан, басқа зерттеулер БД

таралуының төмен деңгейін көрсетті, мысалы, Оңтүстік Испаниядағы мейірбикелік факультетінде білім алатын студенттер арасында арасында 63,3%, Канададағы 2721 әйелдің ішінде 60% және 70,6% Сауд Арабиясында кездескені анықталып отыр. Зерттеулер арасындағы таралу деңгейіндегі мұндай айырмашылық бірнеше себептермен түсіндірілуі мүмкін, соның ішінде БД-ны анықтаудың жалпыға бірдей қабылданған әдісінің болмауы, әйелдердің жас тобының әртүрлілігі және ең зерттелетін популяцияның бірі болып табылады [61-66].

1.2 Біріншілік дисменореяның этиопатогенетикалық ерекшеліктері

Көптеген факторлар дисменореяға шалдығу қаупін арттырады, мысалы, ерте анықталған менархе, бедеулік, етеккір циклының функционалды және функционалды емес бұзылуы, етеккір циклының ұзақ келуі, көп мөлшерде етеккірдің бөлінуі, дисменореяның отбасылық анамнезі және темекі шегу т.с.с зиянды әдеттер дисменореяның пайда болу қаупі мен ауырсынудың ауырлығын төмендететін факторлар қалыпты босануды және физикалық жаттығуларын қамтитынын еске салсақ, дисменореяның ауырлық дәрежесін және қаупін төмендетуге ықпал ететінін бірнеше ғалымдар алға тартып отыр [67-69].

1965 жылы Пиклз және ғалымдар дисменореяға ықпал ететін факторлардың бірі етеккір алдында простагландиндер концентрациясының артуы мүмкін екенін атап өтті [70].

Көптеген зерттеулер болғанына қарамастан дисменореяның патомеханизмі толық зерттелмеген. Соңғы заманауи зерттеулер нәтижесі дисменорея - көптеген факторларға тәуелді болуына байланысты күрделі процесс екенін көрсетіп отыр [71-73].

Етеккір циклі аналық без гормондары концентрациясының циклдік өзгерістеріне, сондай ақ, простагландиндер деңгейінің циклдік өзгерістеріне және жатырдың жиырылу белсенділігіне байланысты екені анық [74,75]. Бұл болжамдар кейінгі жылдары басқа авторлармен расталды, олар простагландиндердің дисменорея кезінде мөлшерден тыс өндірілетінін көрсетті [76]. Бұны сондай-ақ етеккір кезінде дисменореямен бірге жүретін симптомдар дәлел бола алады. Простагландиндер жатырды қамтамасыз ететін тамырлардың тарылуына, жатырдың жиырылу белсенділігінің бұзылуына алып келіп, бұл өз кезінде ишемияға, жатыр гипоксиясына және жүйке талшықтарының сезімталдығының жоғарылауына алып келеді [77].

Осы тұжырымдамамен басқа да шетел ғалымдары мәлімдесі: босану немесе өздігінен түсік кезіндегі жатырдың жиырылу белгілерінің ұқсастығы простагландиндер тудырған біріншілік дисменореясы бар және әйелдердің етеккір кезінде простагландин синтезін тежеу арқылы ауырсынуды жеңілдетудегі циклооксигеназа тежегіштерінің тиімділігімен түсіндіріледі [78, 79].

Простагландиндер жасуша мембранасының фосфолипидтерінің ортақ компоненті арахидон қышқылы сияқты ұзын тізбекті полиқаньқпаған май қышқылдары арқылы синтезделеді. Оның синтезі циклдік

аденозинмонофосфатпен (цАМФ) реттелетін бос май қышқылдарының ізашарлары болуымен шектеледі. Осылайша, цАМФ жолы арқылы простагландин өндірілуін адреналин, пептидтік және стероидты гормондар, сондай-ақ механикалық тітіркендіргіштер және тіндердің қабынуын күшейтуі мүмкін.

Арахидон қышқылы лизосомалық фермент фосфолипаза А2 арқылы фосфолипидтерден түзіледі. Лизосомалық белсенділіктің тұрақтылығы бірнеше факторлармен реттеледі де, олардың бірі прогестерон гормоны болып табылады. Прогестеронның жоғары деңгейі лизосомалардың белсенділігін тұрақтандырады. Соңы лютеинды фазада сары дененің ыдырауымен болатын прогестерон деңгейінің төмендеуі эндометриялық лизосомаларға осы тұрақтандырушы әсердің төмендеуіне әкелуі нәтижесінде фосфолипаза А2 босатылып және арахидон қышқылының синтезі үшін жасуша мембранасының фосфолипидтері гидролизденеді. Бұл қосылыстар ЦОГ және липоксигеназа жолының ізашарлары ретінде қызмет етеді. Осылайша, етеккір кезіндегі арахидон қышқылының жоғары қолжетімділігі сәйкесінше, простагландиндердің өндірілуіне ықпал етеді. Сондай-ақ, дисменорея тек овуляциялық циклдар кезінде пайда болуы мүмкін деген қорытындыға осы механизм дәлел бола алады [80, 81].

Біріншілік дисменореяның қауіп факторларының екі түрі бар: түрлендірілмейтін және мінез-құлық факторы. Түрлендірілмейтін қауіп факторларына мыналар жатады: дисменореяның отбасылық тарихы, 20 жасқа дейінгі жас (симптомдар жасөспірімдік кезеңінде айқынырақ), 12 жасқа дейінгі менархе жасы (овуляциялық циклдің ерте қалыптасуына байланысты), 7 күннен асатын етеккір бөлінісінің ұзақ болуы және және анамнезінде босанудың болмауы. Көп босанушы әйел мен мен дисменорея қауіпінің төмендеуі арасындағы байланысты бірнеше гипотезамен түсіндіруге болады, мысалы: мерзіміндегі босанудан кейінгі эндометриядегі простагландиндердің бөлінуінің төмендеуі, мерзімінде босанудан кейінгі жатырда нейрондардың дегенерациясының және жатырдың жиырылуының төмендеуі. жүктіліктің үшінші триместріндегі норадреналиннің бөлінуі. Мінез-құлық қауіп факторларына мыналар жатады: дене салмағының индексі (ДСИ) <20 немесе >30, омега-3 аз тұтыну (балық), темекі шегу, кофеинді тұтыну (сонымен бірге қан тамырларының тарылуын тудырады) және депрессия мен алаңдаушылық сияқты психоэмоционалдық белгілердің болуы. Одан басқа, ата-аналармен шиеленісті қарым-қатынастар біріншілік дисменореяның дамуына ықпал етуі мүмкін [82-87].

Бұл мінез-құлық факторларын анықтау маңызды, өйткені олар шешуші рөл ойнайды. Стресс простагландиндердің белсенділігіне әсер ететін прогестерон синтезі мен бөлінуінің өзгеруімен фолликулалардың дамуының бұзылуына әкелетін лютеиндеуші және фолликулды ынталандыратын гормондардың бөлінуін бәсеңдетеді. Сонымен қатар, адреналин және кортизол сияқты стресске байланысты гормондар да простагландиндердің синтезіне және миометрияның байланысуына әсер етеді [88-90].

Кейбір зерттеулер бірінші дисменореяның және тітіркенген ішек синдромы, мигрень және фибромиалгия сияқты созылмалы ауырсынуды тудыратын басқа жағдайлардың пайда болуы арасындағы байланысты көрсетеді. Біріншілік дисменореясы бар әйелдерде, дисменореясы жоқ жас репродукті жастағы әйелдермен салыстарғанда, тітіркенген ішек синдромы екі есе жиі кездеседі. Сонымен қатар, бұл жағдай ауырсыну сезімталдығы жоғарылаған, басқа аурулардың белгілерін күшейтуі мүмкін [91].

D дәрумені жатырдың жиырылуы кезінде арахидон қышқылының туындысын простагландиндердің өндіруді бірнеше жолмен төмендетуі мүмкін. Біріншіден, D дәрумені простагландин рецепторының экспрессиясын төмендетеді, бұл функционалды қызмет ретінде просталгандиндердің жанама ингибирлеуімен қоса жүреді. Екіншіден, D 15- (дегидрогеназа) ферментінің белсенділігін арттыру есебінен простагландиндердің гиперсекрециясына алып келеді. Соның әсерінен D дәрумені циклооксигеназа-2 (ЦОГ-2) экспрессиясын осы механизмге ұқсас төмендетеді алады. Ветта жасушасы (NF-κB) ядролық факторының жоғарыдағы транскрипциялық факторын реттеудің арқасында D дәрумені қабыну алды-альфа некрозының (TNF-α) факторымен индукцияланған (IL-8, PGE2, және NF-κB) - интерлейкин(IL), IL-6 немесе қабыну цитокиндері механизмдері деңгейін айтарлықтай төмендетеді. Жатырдың бұлшықетінің белсендірілетін протеинкиназа сигналды тасымалдаушы қызметін атқарады. Жатырдың осыған байланысты жауап беруін қамтитын біріншілік дисменорея кальций агонистер ағынымен миозиннің жеңіл тізбегі киназасының белсенділігіне ықпал етуі мүмкін болатындығын Қытай мен Египет ғалымдары тұжырымдап отыр [92-95].

1.3 Біріншілік дисменореяның клинико-диагностикалық ерекшеліктері

Акушерия және гинекология, оның ішінде балалар гинекологиясы мамандық бойынша болашақ дәрігерлердің білімдері, тәжірибелік дағдыларын игерулерінде: емханада, перзентханада, аурухананың гинекология бөлімінде, дәрігердің клиникалық ойлау қабылетінің қалыптасуына жол ашады. Балалар және жасөспірімдер гинекологиясы – репродуктологияның бір бөлігі, оның құрамына акушерлік, перинатология, клиникалық генетика, жанұяны жоспарлау, ұрықтану гигиенасы және педиатрияның кейбір бөлімдері кіреді.

Етеккір циклы, етеккір циклын қалпына келтірудің қазіргі кездегі көзқарас, гинекологиядағы функционалды диагностикалық әдістері қыздар және жасөспірімдерге акушерлік-гинекологиялық көмек көрсету ұйымдастыру қағидалары, қыздарда жас ерекшеліктеріне байланысты анатомиялық-физиологиялық жыныс мүшелерінің даму ерекшеліктері, жасөспірім қыз балалардың физикалық дамуын бағалау және зерттеу әдістері қазіргі заманауи зерттеу әдістерінің жүйесін құрайды.

Бүгінгі таңда жастармен жұмыс істейтін медицина қызметкерлері етеккір циклінің мәселелерін, оның жасөспірімдік және жыныстық дамуы шеңберіне кешенді түрде қарауды талап етеді. Осылайша, психологиялық өсу, сондай-ақ

жыныстық жетілудің маңызды аспектілері біздің қарқынды дамып жатқан медициналық технологиялар дәуірінің өзінде, мұқият медициналық анамнез және жүргізілген жамбас астау мүшелерінің тексеруі осы жасөспірім қызбалалардың жан-жақты терең бағалау керектігіне негіз болып қала береді.

Біріншілік дисменореяның диагностикалық критерийлеріне клиникалық диагнозы болғандықтан, бағалау әдетте жамбас мүшелерінің қабыну аурулары, эндометриоз, аденомиоз немесе миома сияқты жамбас патологиясын көрсететін белгілер мен симптомдарды тереңінен зерттеу үшін тарихты және физикалық тексеруді қамтамасыз етіледі. Сондай-ақ дисменореяны тудыратын белгілердің болуын немесе болмауын растау үшін анамнез, содан кейін рецессивті дисменореяның мүмкін болу себептерін бағалау маңызы зор.

Етеккір циклының анамнезі толық жиналуы керек: етеккірдің басталуы, етеккірге қатысты белгілердің басталуы және ауырсынудың ағымдағы етеккір циклімен байланысы. Әдетте, біріншілік дисменорея анықталған қыз балалар әдетте жас, етеккірге жақын және етеккір кезіндегі ауырсынуды жиі етеккірден кейінгі бірінші жыл ішінде сезінеді [96, 97].

Ауырсыну уақыты да біріншілік дисменореяны диагностикалауда ерекше назар аудартады: дисменорея етеккір циклінің басталуына дейін немесе басталған уақытта ауырсынумен сипатталады және әдетте 12-ден 72 сағат аралығында ауырсыну сезімі басылады, цикл бойы тұрақты, әлсірейтін немесе етеккірден тыс пайда болатын ауырсыну дисменорея болуы екіталай.

Дисменорея кезіндегі ауырсыну - іштің төменгі бөлігіндегі құрысып ауырсынуы немесе іштің ортаңғы сызық бойымен ауырсынуы, сонымен қатар төменгі арқаға немесе жамбас бойына берілетін ауырсынумен сипатталауы мүмкін.

Дисменорея анықталған қыздар мен жасөспірімдерде жиі жүрек айнуына, диареяға, шаршауына, бас ауруына және ауырсынумен бірге жүретін жалпы әлсіздік сезіміне, сонымен қоса басқа аурулар созылмалы ауырсыну синдромдары және психикалық бұзылулары ескеріледі [98].

Қазіргі таңда мәселенің өзектілігі жасөспірім қыздардағы гинекологиялық аурулар құрылымында етеккір циклінің бұзылуының жоғары таралуына байланысты, бұл 60% жағдайда балалар гинекологияна барудың жиілеуі, ҚР ДСМ қыздар мен жасөспірімдердің репродуктивті денсаулығын жақсарту мақсатында "Қазақстан Республикасында балалар гинекологиясын жетілдірудің 2022-2026 жылдарға арналған Жол картасы" әзірленуіне себеп болып табылды [99].

Маргарет Бернер және авторлар 2005 жылдың қаңтарынан 2016 жылдың наурызына дейін PubMed немесе Cochrane дерекқорында келтірілген клиникалық сынақтар, популяцияны зерттеу және шолу мақалаларының зерттеу нәтижелерін қорытындылай келе мынандай тұжырымға келген: біріншілік дисменорея жиі кездеседі және жиі емделмейді, тиімді терапия ең аз шығынмен кеңінен қол жетімді, емдеу өмір сапасын жақсартуға және мектептен немесе жұмыстан кететін уақытты азайтуға мүмкіндік береді [100].

Жалпы біріншілік дисменореяны нақты диагностикалауда етеккір циклы кезіндегі ауырсынуды басқа аурулар кезіндегі ауырсынумен дифференциалды диагностика жүргізу өте маңызды. Екіншілік дисменорея жамбас мүшелерінің негізгі ауруларымен байланысты, ол біріншілік дисменореяға қарағанда симптомдардың кеш басталуымен сипатталады, әдетте етеккірден кейін 2 жылдан астам уақыт өтеді, жатырдан қан кетумен байланысты ауырсыну етеккірден тыс сақталуы мүмкін [101-104].

Біріншілік дисменореяның белгілерін ең жиі ұқсайтын және жатырдан тыс жерлерде эндометриялық тіндердің болуымен сипатталатын (эндометриоз), қайталамалы дисменореяның тағы бір себебі және эндометрия тінінің миометрияға жақсы инвазиясы ретінде анықталатын (аденомиоз), ауырсынумен байланысты етеккірдің көрінбеуі Мюллер аномалиясына болуына: қыздық перде, көлденең қынап қалқаны немесе вагинальды агенездің болуы, түсік және жатырдан тыс жүктілік жамбас аймағындағы қатты ауырсынумен және қан кетумен көрінетін, анамнезінде жыныстық жолмен берілетін инфекция немесе диспаруниямен байланысты қалыптан тыс қынаптан бөліну болған кезде жамбас мүшелерінің қабыну ауруының болуы біріншілік дисменореяның диагностикалау көрсеткіштері болып табылады [105-107]. Біріншілік дисменореяда жамбас мүшелерін тексеруде өзгерістер байқалмайды. Анамнез және физикалық тексеру жамбас ауруын көрсеткенде, ультрадыбыстық, магнитті-резонансты бейнелеуді және диагностикалық лапароскопияны пайдалана отырып, рецессивті дисменореяның себептерін анықтау үшін қосымша зерттеулер жүргізуді талап етеді [108, 109].

Дисменореядағы гормоналды, нейровегетативті, метаболикалық, психоэлеметтік бұзылулардың үйлесуі осы аурудың жиілігін едәуір төмендету үшін ерте диагноз қоюға және емдеуге кешенді сараланған көзқарасты қажет етеді.

1.4 Біріншілік дисменореяны анықтаудың жаңа тәсілдері: біріншілік дисменореяның этиопатогенезіндегі D дәруменінің жетіспеушілігінің рөлі

Негізгі D дәруменінің көзі ультракүлгін сәулелерінің әсерінен қалыптасуы, қазіргі уақытта қол жетімді күннің әсерін азайтатын және күннен қорғайтын жақпамайларды қолдану терідегі D дәруменінің синтезін 95-98% айтарлықтай төмендетеді. Терінің D дәруменін түзу қабілеті жас шамасына қарай, яғни жастармен салыстырғанда егде жастағы адамдарда 3 есе төмендейді [5, с. 11].

Ақшыл ренді адамдарға қарағанда, қара ренді адамдарда ультракүлгін сәулелену әсерінен D дәруменінің синтезделуі 3-5 есе көп уақытты қажет етеді

Орталық Азияда, Африка мен Таяу Шығыста мәдени және өмір сүру ерекшеліктеріне байланысты жиі кездеседі [7, с. 8].

Соңғы жылдары аймақта инсоляцияның төмендігі ғана емес, сонымен қатар көбінесе қыз жынысты жасөспірім қыз балалар, элеуметтік-экономикалық жағдайы төмен, семіздік пен дене салмағының артық болуы, газдалған сусындарды жиі пайдалану, күнделікті биологиялық белсенді заттардың қабылдануы, денсаулықтың төмендеуіне, күнделікті қабылдау бойынша дәлелді

ұсыныстардың жоқтығы D дәрумені тапшылығы мен жетіспеушілігіне алып келеді [110, 111].

Каподистриан атындағы Афиндық Ұлттық университеті, Греция ғалымдарының мәлімдемесіне сүйене отырып, соңғы 10 жылдықта PubMed, Scopus және Google Scholar базасымен жүргізілген жүйелі шолу 13 клиникалық сынақ зерттеудің нәтижелерінде дәрумендердің қабынуға қарсы, антиоксидантты және ауырсынуды басатын қасиеттерін ерекше атап өтті. Соның ішінде D және E дәрумендері дисменореяны жеңілдетуде қажетті әсерді анықталды. Дегенмен, бұл тұжырым зерттеуді одан әрі тереңінен зерттеуді талап етеді [112-114].

D дәрумені әйелдердің ұрпақты болу жүйесінде үлкен рөл атқарады, өйткені оның рецепторлары аналық бездер мен эндометрия тіндерінде, сонымен қатар жатыр түтіктерінің эпителий жасушаларында кездеседі. Бір қызығы, D дәрумені тапшылығы ауыр және өте ауыр дисменореямен корреляциялар зерттеулерде кездесіп отыр. Мұндай жағдайды, D дәруменінің простагландин деңгейін реттеу арқылы қабынуға қарсы қасиеті бар екендігімен түсіндіруге болады. Толығырақ айтқанда, D дәруменінің биологиялық белсенді түрі циклооксигеназа-2 экспрессиясын тежеп, осылайша эндометрийдің простагландин өндірісін төмендетуі нәтижесінде кальций гомеостазына әсер етеді. Айта кету керек, кальцийді қабылдау бұлшықет жүйке әрекеттерін бақылау арқылы дисменореяға қорғаныс әсерін тигізеді [115, 116].

Соңғы жылдары плацента мен децидуалдағы D дәруменіне тән рецепторлардың және метаболиттерінің, 25(OH)D₃-ті 1,25(OH)-тан 2D₃-ке түрлендіретін CYP27B1 ферментімен бірге ашылуы оның маңызды рөлін көрсетті. D дәрумені фертильділікте, сондай-ақ пренатальды және перинаталды денсаулықта, қаңқаның минералдануына, яғни трофобласт функцияларының ерте модуляциясына оң әсер етуді [117].

Сонымен қатар, D дәруменімен байланысты протеиндердің метаболикалық гомеостазының бақылаумен салыстырғанда плацентарлы тіндерде айтарлықтай өзгеретіні көрсетілген. D дәруменінің гиповитаминозы, ол қалыпты диапазоннан төмен (30–80 нг/мл, 75–200 нмоль/л) ретінде бұзылулар және ұрыққа жағымсыз әсерлер, соның ішінде мерзімінен бұрын және төмен дене салмағымен туылу қаупінің жоғарылауы және ересек өмірдегі әртүрлі бұзылуларға сезімталдықтың жоғарылауы [118, 119].

Жуырдағы зерттеулер микроэлементтер деңгейінің төмендеуі мен біріншілік дисменорея арасындағы корреляцияны көрсетеді [120-123].

Бүкіл әлемдегі әйелдер микроэлементтер тапшылығынан зардап шегеді, ол өз кезегінде гормоналды өзгерістермен және етеккір циклімен байланысты. Бұл деректер етеккір циклінің лютеинді фазасындағы D дәруменінің сарысу деңгейінің төмендеуін көрсетті, ал D дәруменінің метаболиттері қабыну цитокиндері мен простагландиндер деңгейін төмендетеді. Етеккір циклінің реттелудің бұзылуы қабыну механизмдерімен және тотығу стрессімен байланысты деген болжам айтылды; демек, A және E дәрумендері сияқты қабынуға қарсы және антиоксиданттық қасиеттері бар

дәрумендер қабынуды, тотығу стрессін және простагландиндер өндірісі реттеуі мүмкін. Бұл шолуда біз дәрумендердің біріншілік дисменорея кезіндегі әлеуетті терапиялық қасиеттері сипатталған [124-127].

Дисменореяның таралуы, диагностикалау, емдеу және жүргізу тактикасында дәрумендер мен минералдардың сіңірілуі және метаболизмі маңызды рөл атқарады. Кальций бұлшықет жасушаларының жүйке стимуляциясына жауап беру қабілетін реттейді және тұрақтандырушы агент ретінде әрекет етеді. Кальций деңгейінің төмендеуі бұлшықет спазмы мен жиырылуына әкелуі мүмкін. Кальциферол немесе D дәруменінің белсенді түрі (D дәрумені) простагландин деңгейін реттеуде де үлкен рөл атқарады. Басқаша айтқанда, D дәрумені деңгейінің әсерінен кальций гомеостазы дисменореяны тиімді түрде жеңілдетеді. Басқа зерттеуде күнделікті 1000 мг кальций ауырсынудың қарқындылығын тиімді төмендетеді; дегенмен, бұл нәтижелер күнделікті 5000 бірлік D дәрумені бар 1000 мг кальциймен байқалмады. Даршын өсімдігі сонымен қатар дисменореядағы ауырсынуды жеңілдету үшін E және D дәрумендеріне қарағанда айтарлықтай тиімдірек екендігі көрсетілді. Иранда жүргізілген зерттеуде қан сарысуындағы D дәрумен деңгейі мен біріншілік дисменореядағы ауырсынудың орташа қарқындылығы арасында маңызды байланыс байқалмады [128-130].

Көптеген зерттеулерге сәйкес, қазіргі уақытта әртүрлі елдерде D дәрумені тапшылығының таралуы кемінде 50% құрайды. Адам ағзасы ультракүлгін сәулесі теріні қыздырған кезде ғана D дәрумені өндіретінін ескерсек, D дәрумені тапшылық әсіресе шуақты күндері аз елдерде жиі кездеседі. Дегенмен, әртүрлі елдердің тұрғындары арасында D дәрумені тапшылығын зерттеу оның тек солтүстікте ғана емес, оңтүстік өңірлерде де жоғары таралуын көрсетті, бұл D дәрумен тапшылық жағдайының дамуына қосымша қауіп факторларымен байланысты болатынын көрсетті. Сауд Арабиясының оңтүстік елдері мен Таяу Шығыста D дәрумені тапшылығы індетімен бетпе-бет келіп отырғаны жоғарыда айтылған тұжырымдарды толықтырады [131, 132].

Түрік авторларының бақылау зерттеуінің нәтижелері бойынша 18-30 жас тобындағы әйелдерде D дәрумені мен дисменорея арасында айтарлықтай кері корреляция анықталды.

Ал рандомизацияланған зерттеуі (Афьон Кожатепе университетінің ауруханасы, Түркия) 18-25 жас аралығындағы әйелдердегі біріншілік дисменорея кезінде D дәруменінің деңгейі мен визуалды аналогтық шкала ұпайлары арасында оң байланыстарды тапты.

Иран ғалымдарының айтуынша, D дәруменінің жоғары дозасын қолдану етеккір алдындағы синдром мен дисменореяның таралуының төмендеуіне әсер етеді.

Көптеген зерттеулер арахидон қышқылының және оның простагландиндер, цитокиндер және интерлейкиндер сияқты өнімдерінің синтезінің төмендеуіне 1,25(OH)₂ әсер ететінін көрсетті [133, 134].

Акушерлік және гинекология бөлімінің рандомизацияланған бақыланатын зерттеуінде (Афьон Кожатепе университетінің ауруханасы, Түркия) D дәрумені деңгейлері мен визуалды-аналогтық шкала бойынша бағалаулар арасында айтарлықтай оң байланыс анықталды және дисменореямен ауыратын науқастарда сарысудағы D дәрумені деңгейінің едәуір төмендеуі, 18-25 жас аралығындағы әйелдердің бастапқы дисменореясындағы D дәрумені тапшылығының мүмкін рөлін көрсетеді [135, 136].

Түрік авторларының байқау зерттеулерінің нәтижелері бойынша D дәрумені мен дисменореямен байланысты белгілер арасындағы маңызды және теріс байланыс анықталды. D дәруменімен алмастыру терапиясы 18-30 жас аралығындағы әйелдерде симптомдардың айтарлықтай төмендеуіне әкелді [137].

Иран ғалымдарының пікірінше, D дәруменінің жоғары дозасындағы қоспалар етеккіп алды синдромының және дисменореяның таралуын төмендетуіне әсер етіп қана қоймай, сонымен қатар етеккір алды синдромының физикалық және психологиялық белгілеріне оң әсер етеді [137, с. 5].

Француз ғалымдарының жүйелі шолуында ол қабыну, зат алмасу бұзылыстары, дене салмағының жоғарылауы, көңіл-күйдің бұзылуы және когнитивті төмендеуі бар науқастарда D дәруменінің деңгейін өлшеуге арналған маркер ретінде ұсынылды [138].

D дәруменінің деңгейі де осы аурудың маңызды болжаушысы болып саналады, яғни D дәрумені біріншілік дисменорея патогенезіндегі рөлін анықтауға мүмкіндік береді [139].

Қан сарысуындағы жалпы 25(OH)D концентрациясы әдетте D дәрумені мәртебесін бағалау үшін ең жақсы маркер ретінде қабылданған, өйткені жартылай шығарылу кезеңі бар D дәруменінің негізгі айналымдағы түрін білдіреді шамамен 2-3 апта, сонымен қатар тағамнан D дәруменін қабылдауды да көрсетеді табиғи D витаминінің препараттары және әсерінен теріде синтезделеді ультракүлгін сәулелену. Сонымен қатар, жалпы 25(OH)D концентрациясы болмағандықтан қатаң физиологиялық реттеуге бағынады, жақында белсенді түрде басқа әлеуетті маркерлер талқыланады, әсіресе бос 25(OH)D (тасымалдаушы ақуыздармен байланыспаған) немесе қатынасы 25(OH)D/24,25(OH)2D, алайда Бұл көрсеткіштерді күнделікті клиникалық тәжірибеге енгізу үшін қажет стандартталған өлшеу әдістерін және қосымша зерттеулерді әзірлеу, клиникалық нәтижелермен байланысын растау. 25(OH)D деңгейін бағалау үшін D дәрумені Стандарттау талаптарына сәйкес стандартталған бағдарлама (VDSP) әдісін қолдану ұсынылады [23, с. 52–55].

Iacobides S және авторлар 2015 жылы Америкада жүргізген зерттеуінде D дәруменінің жетіспеушілігі мәселесі бойынша 50 ғылыми мақала талданды, дегенмен D дәрумені жетіспеушілігінің балалар мен жасөспірімдердің денсаулығына әсері ұзақ уақыт бойы зерттеліп келеді, жыныстық жетілу кезіндегі қызбалаларда етеккір функциясының қалыптасуындағы D дәруменінің рөлі туралы ақпарат аз және анық емес [140-143]. Жүргізген зерттеулердің көпшілігінде VAS, NRS және VRS шкалаларында ауырсыну қарқындылығының

бір мезгілде қолданатын зерттеу VAS және NRS-тің VRS-тен артықшылығын көрсетті. VAS, NRS және VRS бір уақытта бақылаулардан қайталай рет 10 000 рет кездейсоқ іріктеуден алынған компьютерлік модельдеу зерттеу нәтижесі VRS және NRS деректерімен салыстырғанда ауырсыну қарқындылығының айырмашылығын анықтау қуатының VAS деректерімен жоғары екенін қорытындылап отыр [144].

1.5 Стероидты гормондардың (прогестерон, эстрадиол) біріншілік дисменорея ағымына әсері

Прогестерон аналық бездерде және аз мөлшерде лютеинды фазада гормонның әсерінен бүйрек үсті безінің қыртысында өндіріледі. Жүктіліктің бірінші триместрінде прогестеронның әсерінен кейінгі кезеңдерді плацента әсерінен жүзеге асырады.

Арахидон қышқылының простагландиндерге айналуының циклооксигеназа жолы, басқалармен қатар, жыныстық гормондармен, атап айтқанда, дәйекті әсермен етеккір циклінің бірінші фазасында эстроген, ал екіншісінде прогестерон горманына бақыланады. Көптеген зерттеушілердің пікірінше, овуляцияның болуы-дисменорея клиникасына бастамашылық ететін негізгі факторлардың бірі болып табылады.

Осы орайда, ановуляциялық циклдар кезінде әйелдердің дисменореямен сирек ауыратыны кездейсоқ емес [145-149].

Дисменореяның дамуында прогестерон деңгейінің төмендеуі мен эстрагендердің деңгейінің жоғарылауын арттыру рөлі, эстрогендер негізінен простагландиндердің синтезін белсендіретін әсері бар екені туралы деректер бар. Біріңғай көпсалалы бұлшықеттердің жиырылу қызметінің белсенуін эстрогендер күшейтеді, ал прогестерон - тежейді. Басқа қырынан қарағанда, дисменорея эстрогеннің төмен деңгейінде және прогестерон жоғары деңгейінде кездеседі, сонымен қоса, дисменорея жыныстық гормондардың қалыпты деңгейлері сақталуында жиі орын алады [150, 151].

Дисменореяның патогенезі эстрогендердің, прогестеронның, простагландиндердің және нейротрансмиттерлердің теңгерімсіздігіне әкелетін гипоталамус-гипофиз-аналық жүйенің, сондай-ақ кортикальды-субкортикалық қатынастардың бұзылуынан туындайды. Сондықтан дисменореяға арналған фармакотерапияның негізгі бағыттарының бірі етеккір циклінің реттелуін қалыпқа келтіру, гормондық ауытқуларды қалыпқа келтіру болып табылады [152-168].

Әйелдерде ол аналық бездерде, плацентада және бүйрек үсті безінің қыртысының ретикулярлы аймағында түзетін пролактин әсерінен түзіледі.

Әйелдерде эстрадиол репродуктивті жүйенің қалыптасуына, жыныстық жетілу кезеңінде әйелдің екінші жыныстық белгілерінің дамуын, етеккір функциясының қалыптасуы мен реттелуін, аналық бездердің дамуын, жүктілік кезінде жатырдың өсуі мен дамуын қамтамасыз етуі жыныстық мінез-құлықтың психофизиологиялық сипаттамаларына жауап береді. Қыз балаларда тері астындағы май тінінің түзілуін қамтамасыз етеді. Жатырдағы тамырларының

кеңеюін және эндометриялық гиперплазия болуына әсер етуі мүмкін. Овуляция кезінде эстрадиолдың шекті мәннен жоғары деңгейге жетіп 24-36 сағаттан кейін аналық бездегі фолликулдардың түзілуіне әсер етеді. Эстрадиолдың әсер етуінің қажетті шарты деңгейі тестостерон деңгейімен дұрыс қатынаста болғаны деп есептеледі. Эстрадиол анаболикалық әсерге ие, қаңқа сүйектерінің жетілуін тездетеді. Ағзада натрий мен судың сақталуына ықпал етеді. Холестерин деңгейін төмендетеді және қанның ұю белсенділігін арттырады. Эстрадиол нейротрансмиттерлердің шығарылуына жүйке жүйесінен тітіркенудің жоғарылауына ықпал етеді.

Қан сарысуындағы эстрадиол концентрациясының тәуліктік ауытқуы (лютеиндеуші гормон) секрециясының ырғағымен байланысты: максимум 15-тен 18 сағатқа дейін, ал минимум 24-тен 2 сағатқа дейін болады. Репродуктивті эндокринология және метаболизмді жақсарту үшін D дәруменінің қоспаларын қабылдау кезінде осы зерттеулер оңтайлы нәтиже беретін алға тартып отыр [150, с. 17].

Фаиза Алам және басқа да ғалымдар D дәруменінің тапшылығы-тек репродуктивті жастағы әйелдерді ғана емес, сонымен қатар барлық жас топтарын құрайтын жаһандық проблема. Бұл сондай-ақ әртүрлі репродуктивті бұзылуларға және жүктіліктің қолайсыз нәтижелеріне байланысты екенін дәлелдеп отыр. Жуырдағы зерттеулер ерлер мен әйелдердің репродуктивті денсаулығын реттеудегі D дәруменінің ролін аса зор екенін көрсетеді.

Матиас және авторлар байқағандай, D дәруменінің преэклампсияға байланысты қабыну процесі белсенділігін азайтатынын байқаған. Репродуктивті физиологиядағы D дәруменінің роліне келетін болсақ, оның предиктор екендігі көптеген әлемдік ғалымдар дәлелеген [145, с. 19].

Басқа зерттеушілердің пікірі бойынша дисменореяның пайда болуы гормоналды статустың өзгеруімен байланысты, мұнда прогестерон секрециясының төмендеуі фондында эстрадиол концентрациясының жоғарылауы маңызды. Прогестерон концентрациясының салыстырмалы төмендеуімен және эстрогендер концентрациясының жоғарылауымен циклооксигеназаның секрециясы және простагландиндердің өндірілуі айтарлықтай арттырып жатырдың бұлшықеттерінің жиырылу белсенділігін арттырады. Сонымен қатар, эстрогендердің әсерінен альдостеронның бөлінуі артады және денеде сұйықтықтың артық мөлшерде жиналуына және ісінуге әкеледі. Эстрогендер лимбиялық жүйеде жиналып, нейропсихиатриялық белгілердің дамуына әкелуі мүмкін. Прогестерон негізінен түтікшелі реабсорбцияның тежелуіне және жасушалық фильтрацияның жоғарылауына байланысты диуретикалық әсерге ие. Прогестерон жетіспеушілігімен ағзадағы сұйықтықтың сақталуы артады [157, с. 18-11].

D дәрумені жатырдың жиырылуы кезінде арахидон қышқылының туындысы прогастагландиндердің өндірілуін бірнеше жолмен төмендетуі мүмкін. 25(OH)D деңгейі лютеинді фазада төмендейтіні, эстрадиолдың бауырда 1- α -гидроксилаза мен 24-гидроксилазаның ыдырауына ұшырап, 25(OH)D₃ деңгейін төмендетеді. Аналық без гормондары лютеинді фазада шыңына жетеді

де, D дәруменінің деңгейінің төмендеуіне әкеледі. Нәтижесінде аналық без гормондарымен D дәрумені метаболизмінің циклдік бұзылуы жасөспірім қыз балалардың біріншілік дисменореяның симптомдарының пайда болуына әкеледі [13,с. 16]. Бізге қол жетімді әдебиеттерде BD генетикалық анықтауға қатысты бірнеше зерттеулер ғана табылды. Интерлейкиндер өндірісіне жауап беретін гендердің BD-мен байланысы анықталды [9,с. 6].

Біріншілік дисменорея этиологиясы мен патогенезі әлі белгісіз. Дегенмен, гормоналды өзгерістер, нейротрансмиттерлердің теңгерімсіздігі, диета, стресс және өмір салтын қамтитын етеккір алдындағы белгілердің ықтимал себептері туралы ұсыныстар бар [164,с. 15].

Бүгінгі таңда танымал пікірге сәйкес, жыныстық гормондар деңгейінің циклдік ауытқуларына сезімталдықтың жоғарылауы етеккір алды синдромы және біріншілік дисменореяның дамуында маңызды рөл атқарады, бұл көңіл-күйдің, мінез-құлық пен соматикалық белгілердің өзгеруіне әкелуі мүмкін. Ал осы белгілер анықталған әйелдердің жыныстық гормондардың деңгейі, әдетте, референстің мәндерге сәйкес келеді [169].

1.6 Біріншілік дисменорея кезіндегі генетикалық факторлардың әсерлері

Десекте, осы өзгерістер әсерінен, әртүрлі жоғарыда аталған фактілерден, D дәруменінің емдік-диагностикалық әсерінен, генетикалық деңгейдегі құрылым қатысындағы байланыстан сүйек тінінің минералды тығыздығыменде мүмкін болжамымен осы жасөспірім қызбалаларды жан-жақты бағалауы үшін негіз болуы мүмкін. D дәруменінің адам ағзасында етеккір циклінің лютеинді фазасында жүйелі шолулар тұжырымдары бойынша D дәрумені тапшылығы туралы толық сипатталды.

Agis және т.б., қалыпты эндометрия мен аналық бездердегі VDR экспрессиясы туралы толық шолу жүргізіп, бұл өз кезегінде D дәруменінің рөлін толықтыра түсті. D жергілікті иммунитетте және қабыну цитокиндерін реттеуде келеді [170 - 172].

D (VDR) дәруменінің рецепторы көптеген гендердің транскрипциясын реттейді және жүрек жасушаларының қабынуы мен морфологиясына елеулі әсер етеді. VDRrs731236 генінің генетикалық полиморфизмі қолайсыз туындаған тудыратын әсер етуі мүмкін. Сәйкесінше, VDR rs731236 полиморфизммен ықтимал байланысын анықтау маңызды [173].

Natise Kucukseran және авторлар өз зерттеулерінде D дәрумені мен дисменореямен байланысты симптомдар мен арасында оң және теріс корреляциялық байланыстар анықталған, оның өзі орын толтырушы терапия жүргізуші барысында жоғарыда аталған симптомдардың айтарлықтай азаятынын дәлелдеген. Бізге белгілі болғандай, бұл алғашқы дисменореяға D дәруменінің бір реттік жоғары дозасының әсерін зерттейтін алғашқы зерттеу. Біздің мәліметтеріміз бұл пациенттерде холекальциферолды пайдалануды қолдайды, әсіресе плазмадағы 25 (ОН) D төмен деңгейлерде және осы әйелдерге NPVP пайдалануды шектеуге мүмкіндік береді [174-175]. Әртүрлі

генотиптер/аллель жиіліктері, VDR rs7975232, rs1544410, rs2228570, rs731236 және қабыну аурулары бар гаплотиптер арасындағы байланыс туралы мәлімет қызығушылық тудырады [17, с. 8]. Сондықтан бұл зерттеу Азиялық жасөспірімдерде 25(OH)D тапшылығы және/немесе ТаqI VDRrs731236 полиморфизмі БД ауырлығын арттыруы мүмкін деген гипотезаға негізделген.

VDR және D дәруменін белсендіретін фермент көптеген жасушалар мен тіндерде экспрессияланады — транскриптомның шамамен 3%-ы 1,25(OH)2D тікелей және жанама бақылауында. Алайда бұл гендердің аз ғана бөлігі кальций, фосфат немесе сүйек гомеостазына қатысады. Реттелетін гендер мен функционалдық кластерлердің көпшілігі жасушалық циклдің дамуы, ДНҚ-лық реттелу, иммунитет, эндотелий қызметі және метаболизм сияқты физиологиялық процестерге қатысады. 1,25(OH)2D3 биологиялық функциялары D дәруменінің рецепторлары (VDR) тасымалдау арқылы жүзеге асады. Лигандпен байланысқаннан кейін VDR ретиноидты X рецепторымен (RXR) әрекеттесіп, гетеродимер түзеді, содан кейін ол мақсатты гендердегі D витаминінің жауап элементтерімен (VDRE) байланысады, олардың экспрессиясына ықпал етеді [176].

Соңғы 10 жыл ішінде PUBMED халықаралық деректер базасына сәйкес (23 түпнұсқа мақала) D витаминінің рөлі, VDR генінің генетикалық полиморфизмі және біріншілік дисменореяның әртүрлі көріністерінің патогенезіндегі экзогендік факторлар жинақталған. Кейбір зерттеулер холекальциферолдың олигоменорея және дисменорея сияқты етеккір циклінің бұзылуына пайдалы әсерін көрсетті.

Дәстүрлі және жақында жарияланған D дәруменінің рөлі туралы көптеген деректерге келетін болсақ, D дәруменінің тапшылығы мен полиморфты клиникалық көріністердің кең ауқымын анықтайтын әртүрлі басқа факторлар арасында күшті корреляция бар, мұнда қыздарда етеккір циклінің бұзылуы маңызды. жыныстық жетілу жасы [177, 178]. Осылайша, кейбір зерттеулер адам аналық бездеріндегі VDR mRNA экспрессиясында рецепторлық механизм арқылы да, гипоталамус-гипофиз-аналық без осіндегі гормондар арқылы да анықталған D дәрумені тапшылығының аналық бездер қызметіне теріс әсерін анық көрсетті [180].

Біріншілік дисменореямен байланысты генетикалық мәліметтер жоқтың қасы. Генетикалық зерттеу нәтижелеріне сүйенетін болсақ, D дәруменінің деңгейінің төмендеуіне әсер ететін мутацияға ұшыраған мынадай гендер анықталды: GC, CYP24A1, CYP2R1, CYP27B1, VDR, NADSYN1/DHCR7. Сонын ішінде, D дәруменін ағзада тасымалдауға, белсенділуіне және синтездеуге қатысатын мына гендер: GC (4q12-q13 хромосомасы) (арнайы топ гені), DHCR7 (11q13.4 хромосома), CYP2R1 (хромосома 11p15.2). GC генінің генетикалық полиморфизмі тіндердегі 25 (OH) D дәрумені белсенді гормоналды түрі - 1,25(OH)2D айналу кезінде тасымалдау тиімділігіне және биосинтезіне әсер етуі мүмкін [16]. 25(OH)D дәрумені деңгейі жоғарыда аталған гендердің аймақтарындағы бір нуклеотидтік полиморфизм (SNP) арқылы байланысып отыр [23, с. 6].

2 ЗЕРТТЕУ ОБЕКТІСІ МЕН ӘДІСТЕРІ

2.1 Зерттеуге алынған топтарға сипаттама

Негізгі ғылыми зерттеу жұмысы 2021-2023 бағдарламасы бойынша ғылыми және (немесе) ғылыми-техникалық жобаларды гранттық қаржыландырумен ғылыми-техникалық жоба (12 ай): AP09563004 «Біріншілік дисменореясы бар жасөспірім қыздардағы сүйек тінінің минералды тығыздығы жағдайы мен метаболизмінің ерекшеліктері». Тір. номер 0121KP00549 және Марат Оспанов атындағы Батыс Қазақстан Мемлекеттік Медицина университеті деңгейінде құрылған гранттық- бағдарламасы аясында, «Қазақ популяциясындағы біріншілік дисменореясы бар жасөспірім қыздардағы сүйек тінінің минералды тығыздығы жағдайы мен метаболизмінің ерекшеліктері» ғылыми техникалық жобасының, бір фрагменті ретінде қалыпты физиология кафедрасы орындалды.

Аталған, ғылыми жұмыс Марат Оспанов атындағы Батыс Қазақстан Медицина университетінің, қалыпты физиология кафедрасы және АҚ «Кеңес-диагностикалық орталық, Облыстық перинатальды Орталық», сонымен қатар «Инвитро» зертханасы деңгейінде жүргізілді.

Ғылыми-зерттеу жұмысы Марат Оспанов атындағы Батыс Қазақстан Медицина университетінің 04.10.2022ж жергілікті этикалық комитетінің №10 хаттамасымен бекітілді. Осы ғылыми зерттеудің клиникалық бөлімі АҚ «Кеңес-диагностикалық орталық» Облыстық перинатальды Орталығында, ал зертханалық бөлімі Ақтөбе қаласы, Әбілқайыр хан даңғылы 89 және 12 шағын мөлтек ауданы мекен жайында орналасқан «Инвитро» зертханасы базасында орындалды.

2.2 Зерттеудің объектісі мен дизайны

Зерттеудің жағдай-бақылау дизайны бойынша зерттелетін үлгі 12 жас пен 17 жас 5 ай 29 күн жас аралығындағы Ақтөбе облысындағы жасөспірім қыз балалар салыстыру топтарына бөлінді: жағдай тобында 204 – біріншілік дисменореясы бар жасөспірім қыз балалар, ал бақылау тобында 206- етеккір циклы кезінде ауырсынуы жоқ қыз балалар құралды.

Зерттелушілерді іріктеу кездейсоқ іріктеу әдісімен жүргізілді. 12 жас пен 17 жас 5 ай 29 күн жас аралығындағы жасөспірім қыздардың жалпы саны - 27 972 мыңды құрады. Осы қызбалалар арасынан біз кездейсоқ үлгі таңдалды. Үлгі мөлшері 20 000 адамнан асатын топтар үшін көп өзгермейді.

2.2 зерттеу дизайны

Жағдай-бақылауды зерттеу үшін үлгі мөлшерін есептеу "Ері info ТМ" бағдарламасындағы онлайн-калькулятордың көмегімен есептелді, диапазон пропорциялар түрінде қойылды және мүмкіндіктің болжамды қатынасы-1,0; сенімділік деңгейі – 95%. Research Power («Қуат»): биомедициналық зерттеулер үшін бұл көрсеткіш әдетте 80% құрайды. Жағдай тобының бақылау тобына арақатынасы 1:1 қатынасын тең болды. Бағдарлама есептейтін үлгі өлшемі үш формула бойынша - Kelsey J.L., Fleiss және Fleiss үздіксіздігі үшін түзетіліп

есептеу нәтижелерін қолдану арқылы Келси Дж.Л., соған негізделген «жағдай» және «бақылау» тобында болуы керек әрқайсысына 204 - 206 адам кіреді, яғни 410 зерттеуге зерттеуші қатысу керек.

Барлық тексерілген жасөспірім қыз балалар мен олардың ата-аналары қосымша зерттеулер жүргізуге жазбаша хабардар етілген келісімді толтырды, тек қана келісім алынған респонденттерге ғана зерттеу жұмыстары жүргізілді.

Жағдай тобының бақылау тобына арақатынасы 1:1 шамасында алынды. Жағдай мен бақылау тобы сәйкес жұптастыру әдісін қолдану (matched case-control study) арқылы топтастырылды. Одан әрі негізгі мынадай факторлар бойынша: жасы, жынысы, дене салмағының индексі, тұрғылықты мекен жайы Ақтөбе қаласы және ұлты қазақ жасөспірім қыз балалары жұптастырылды.

Біз стандартты антропометриялық құралдарды қолдандық: стадиометр, медициналық таразы және пластик өлшегіш таспа. Зерттеу дизайнына екі топтағы жасөспірім қыз балаларды топқа бөлу кезінде псевдорандомизация әдісі арқылы (бейімділік баллының сәйкестігі - PSM) - зерттеуде топтарды салыстыру кезінде нәтижелерді бұрмалайтын әртүрлі факторлардың әсерін жоюдың тиімді әдісі қолданылды. Бұл зерттеуде жағдай және бақылау топтары бойынша сандық нәтиже айнымалысының орташа мәндері арасындағы айырмашылықтарды бағалау үшін STATA 13 статистикалық бағдарлама арқылы (жасы, дене салмағының индексі, бойы, салмағы) сияқты факторлар арқылы анықталған конфаундер нәтижелерін, бұрмалануы мүмкін фактордың әсер ету бағыты мен өлшемнің есептелген және нақты мәні арасындағы айырмашылықтары жоқ 410 қыз балалар зерттеуге қатысты.

Жағдай тобына зерттеу критерийлері

Зерттеуге қосу критерийлері: 12 жас пен 17 жас 5 ай 29 күн жас аралығындағы жасөспірім қыз балалар, қазақ ұлтының қыздары, тұрақты қалыптасқан етеккір циклі (21-35 күн ішінде), менархе 1 жыл ішінде, етеккір кезінде ауырсыну түрімен сипатталатын біріншілік дисменореяның алғашқы анықталған белгісі, ультрадыбыстық (абдоминальды) зерттеу бойынша кіші жамбас қуысының патологиясы анықталмаған жағдайда, визуалды аналогтық шкала бойынша ауырсынуды 5 баллдан жоғары 9 баллдан төмен сипаттаған қыз балалар.

Зерттеуге қоспау критерийлері: ерте және кеш анықталған менархе, кіші жамбас қуысының аномалиясы мен аурулары, неврологиялық және психиатриялық ауытқулар анықталған кезде, орталық жүйке жүйесіне әсер ететін экзогендік гормондар мен препараттарды 1 жыл бойы қабылдаған қыз балалар, 11 жас 5 ай 29 күнге дейін және 17 жас 5 ай 29 күннен асқан жасөспірім қыз балалар, ультрадыбыстық (абдоминальды) зерттеу бойынша кіші жамбас қуысының гениталды патологиясы анықталған жағдайда, визуалды аналогтық шкала бойынша ауырсыну белгісі жоқ қыз балалар.

Бақылау тобына зерттеу критерийлері

Зерттеуге қосу критерийлері: 12 жас пен 17 жас 5 ай 29 күн жас аралығындағы жасөспірім қыз балалар, қазақ ұлтының қыздары, тұрақты қалыптасқан етеккір циклі (21-35 күн ішінде), менархе 1 жыл ішінде,

ультрадыбыстық (абдоминальды) зерттеу бойынша кіші жамбас қуысының гениталды патологиясы анықталмаған жағдайда, визуалды аналогтық шкала бойынша ауырсыну белгісі жоқ қыз балалар.

Зерттеуге қоспау критерийлері: ерте және кеш анықталған менархе, кіші жамбас қуысының аномалиясы мен аурулары, неврологиялық және психиатриялық ауытқулар анықталған кезде, орталық жүйке жүйесіне әсер ететін экзогендік гормондар мен препараттарды 1 жыл бойы қабылдаған қыз балалар, 11 жас 5 ай 29 күнге дейін және 17 жас 5 ай 29 күннен асқан жасөспірім қыз балалар, ультрадыбыстық (абдоминальды) зерттеу бойынша кіші жамбас қуысының гениталды патология анықталған жағдайда, визуалды аналогтық шкала бойынша ауырсыну белгісі 1 баллдан жоғары қыз балалар.

2.3 Зерттеудің негізгі клиникалық сатысы

Зерттеудің негізгі критерийі бойынша клиникалық сатысында жасөспірім қыз балаларды кіші жамбас қуысының органикалық өзгерістерді жоққа шығару үшін (абдоминальды) ультрадыбыстық зерттеу жүргізілді. Зерттеуге қатысқан қыз балаларға SONOST (Кореялық) УДЗ-ді трансабдоминалды датчикпен етеккірдің 7 -ші күні жасалды.

Осы зерттеу нәтижесінде қыз балалар зерттеуге қатысуға өз еркімен ақпараттындырылған келісім алынып, барлық тексерілген жасөспірім қыз балалар жасөспірім гинекологына жолданды. Сонымен қатар, зерттеушілердің ата-аналары да зерттеу жүргізуге жазбаша түрде келісім толтырды, тек қана келісім алынған респонденттерге ғана зерттеу жұмысы жүргізілді.

Дәрігердің қабылдау кезінде шағымдары мен толық анамнезі жиналып, ауырсыну қарқындылығы Визуалды аналогтық шкала (ВАШ) бойынша сипатталып, антропометриялық көрсеткіштері өлшенді (салмақ, бой ұзындығы, ДСИ) және гинекологиялық тексеру жүргізілді.

Зерттеу жұмысында зерттелетін топтар Кеңес Диагностикалық Орталықта жалпы практика дәрігерінің жолдамасы бойынша балалар мен жасөспірімдер гинекологының қабылдауында тексерілді. Зерттеуге қатысқан 12 жас пен 17 жас 5 ай 29 күн жас аралығындағы жасөспірім қыз балалардың (зертханалық, ультрадыбыстық дыбыстық зерттеу, био және генетикалық маркерлер) толық тексеру өткізілді. Қабылдау кезінде шағымдар мен толық анамнез жиналып, ауырсыну қарқындылығы ВАШ арқылы сипатталып, антропометриялық көрсеткіштері өлшенді (салмақ, бойы, ДСИ) және гинекологиялық тексеру жүргізілді. Етеккір циклы кезіндегі ауырсынуды бағалау егжей-тегжейлі клиникалық тарихты және физикалық тексеру қамтылды және жамбас аймағында патологияның болмауын ультра дыбыстық зерттеу көмегімен жүргізілді. Жасөспірім гинекологының қарау кезінде (алғаш менархе қалыптасқан жасы, етеккір циклдарының жүйелілігі және ұзақтығы, ағым мөлшері, етеккір мен дисменореяның басталуы арасындағы уақыт жиілігі), ауырсыну сипаттамасы (түрі, орналасуы, иррадиациясы, дисменореяны толық сипаттайтын басты белгілер, ауырсану ұзақтығы), отбасылық дисменорея тарихы, жыныстық анамнез, тірек-қимыл аппараты бойынша сипаттама

жүргізілді.

Біріккен Ұлттар Ұйымының Халық қоры (UNFPA) келесі терминдерді пайдаланады: «жасөспірімдер» - 10–19 жас аралығындағы адамдар (ерте жасөспірімдік шақ – 10–14 жас; кеш жасөспірімдік – 15–19 жас); «жастар» - 15-24 жас аралығындағы адамдар; «жастар» - 10-24 жас аралығындағы адамдар.

Жасөспірімдік шақ - бұл ересек өмірге өту кезеңдері, бірақ әртүрлі елдер мен мәдениеттердегі жастар анамнезінде жүйелі ауруы жоқ, бірақ біріншілік дисменореяға тән жыныстық белсенді емес жасөспірімдерде жамбас мүшелерін тексеру қажет емес, бірақ басқа гениталды ауруларды болдырмау үшін абдоминальды тексеру міндетті. Жамбас қуысын тексеру мыналардан тұрады: сыртқы жыныс аймағын тексеру (жыныстық жетілуді анықтау үшін маңызды, қыздық перденің визуализациясы, жарақат белгілері), бимануальды зерттеу (жатырдың қозғалғыштығын, өлшемін, құрылымын және миома сияқты генитальды аурудың болмауын бағалауға, сонымен қатар жатыр мен мен жатыр қосалқыларында эндометриозды көрсететін маркер ретінде бағалауға мүмкіндік береді).

2.4 Етеккір циклы кезіндегі ауырсынуды бағалау- ВАШ

Біріншілік дисменорея кезіндегі ауырсынуы сезімі визуалды аналогтық шкала арқылы ауырсыну дәрежесі бағаланды. Дисменореялардың ауырлығын 10 баллдық визуалды-аналогтық шкала, бұрын жақсы тексерілген және сенімді шкала пайдаланып өлшеген. Бұл әйелдің ауырсыну дәрежесін сезінуін көрсетеді, ауырсынудан төзбейтін ауырсынуға дейін (сәйкесінше 0-10) балға тең. Біріншілік дисменореяны анықтауда ВАШ-тың 10 баллдық шкаласы бойынша анықталды. Бұл жасөспірім қыз балалардың ауырсыну дәрежесін көрсетті, ауырсынудан мүлдем төзбейтін ауырсынуға дейін (сәйкесінше 0-10 баллмен) бағаланды. Шкала бойынша бағалау келесідей: 1-3 балл - жеңіл ауырсыну, 4-7 балл - орташа ауырсыну және 8-10 - қатты ауырсыну [36,с. 8].

Ауырсыну - бұл жағымсыз эмоционалды сезімді және тіндердің нақты ықтимал зақымдалуымен байланысты сипатталған зақымдану шарттары (International Association for Study of Pain, IASP, 1994) [18,с. 4].

Ауырсыну - бұл пациенттің сөзі негізінде ғана бағалау қиын субъективті көрсеткіш.

Ауырсынуды дұрыс және сенімді бағалау клиникалық зерттеулер үшін де, ауырсынуды тиімді басқару үшін де маңызды. Ауырсынудың табиғаты объективті өлшеуді мүмкін емес етеді. Ауырсынуды объективтеу үшін ВАШ арқылы бағалауға болады, яғни ВАШ - ауырсынуды сандық бағалау әдістемесі болып табылады. Онда 0-ден (ауырсыну жоқ) 10-ға дейінгі градация (төзімсіз ауыру) көрсетілген. Бұдан басқа, шкала аурудың қарқындылығын бағалап қана қоймай, оның басқа да көп қырлы көріністерін бағалауға мүмкіндік береді.



Сурет 1 - Визуалды аналогтық шкала

Жедел және созылмалы ауырсынуды субъективті бағалаудың қолданыстағы әдістеріне салыстырмалы талдау жасалды, бұл мүмкіндік берді әртүрлі жас топтарындағы науқастарды емдеу кезінде ауырсынуды жеңілдетудің барабар таңдауын жасаңыз.

Ауырсыну сезімталдығын бағалауға арналған визуалды аналогтық шкалаларды жіктеуге болады;

I. Жедел ауырсынудың қарқындылығын бағалау әдістері:

1. Визуалды аналогтық шкала
2. Сандық бағалау шкаласы (NRS)
3. Категориялық вербалды шкала (Вербал Бағалау шкаласы, VRS)

4. 3 жастан асқан балаларға арналған бақытты және бақытсыз жүздердің суреттері бар таразылар (Wong-Baker Faces)

II. Созылмалы ауырсынуды бағалау:

1. Ауырсынуды қысқаша түгендеу (BPI)
2. McGill Pain Questionnaire (MPQ)

Созылмалы жамбас ауруы бар әйелдер сау әйелдермен салыстырғанда денсаулыққа байланысты өмір сүру сапасының нашарлауы туралы хабарлайды және өмір сапасының бұзылуы ауырсыну дәрежесіне байланысты.

Екіншілік дисменорея - эндометриозбен байланысты ауырсынуды бағалау үшін клиникалық зерттеулерде көптеген ауырсыну шкалалары қолданылды. Эндометриоздағы клиникалық сынақтар үшін ASRM (Американдық репродуктивті медицина қоғамы) 11 баллдық NRS (сандық/сандық бағалау шкаласы) негізгі нәтиже өлшемі ретінде ұсынылады, ал эндометриоздың денсаулық профилі-30 (EHP-30) өмір сапасы сауалнамасы

екінші реттік нәтиже көрсеткіші ретінде ұсынылған. NRS визуалды аналогтық шкаланың ВАШ сегменттелген сандық нұсқасы болып табылады [7,с. 6].

ВАШ шкаласы миллиметрмен өлшенеді және 0-ден (ауырсынусыз) 100-ге дейін ауытқиды. Бұл ең жиі қолданылатын ауырсыну шкаласы және біріншілік және екіншілік дисменорея (эндометриоз) кезінде созылмалы ауырсынуды бағалау үшін жарамды құрал ретінде қарастырылады. VAS шкаласы NRS-ке қарағанда дәлірек және ықтимал өзгерістерге сезімтал және оңайлатылған қосу критерийлеріне мүмкіндік береді. Клиникалық зерттеулерде VAS >50 мм қосу критерийлері жиі қолданылады [7,с. 8].

2.5 Лабораторлы зерттеу әдістері

25(ОН)D дәрумені, эстрадиол және прогестерон гормондары деңгейі мен генетикалық зерттеуге VDR генінің генотиптерін анықтау жүргізілді.

Организмдегі D дәрумені мәртебесін көрсететін көрсеткіш – қан құрамындағы D дәруменінің негізгі метаболиті 25(ОН)D болып табылады. Қан анализінде 25(ОН)D деңгейі қан саруысуынан анықталды. Алынған қан қызыл қақпақты түтікке, 4-6 рет байыппен араластыру арқылы және бөлме температурасында 30 минут вертикалды қалыпта ұсталып, содан соң 10 минут центрифугаланып және +2...+8°C сақтай отырып тасымалданды. Анықтау әдісі – микробөлшектердегі хемилюминисцентті иммунологиялық талдау жолымен зерттелді.

Электрохемолюминисцентті иммунологиялық талдау жолымен зерттелді: 4 мл, қызыл қақпақты түтік, 4-6 рет байыппен араластыру және бөлме температурасында 30 минут вертикалды қалыпта қояды, содан соң 10 минут 2000 g центрифугаланады да, содан соң +2...+8°C сақталып, тасымалданды. INVITRO тәуелсіз зертханасындағы өлшем бірліктері: нг/мл. Балама бірліктер: нмоль/л. Бірліктерді түрлендіру ережесі: нг/мл x 2,496 => нмоль/л.

Ресей эндокринологтар қауымдастығының 25(ОН)D дәрумені деңгейін түсіндіру бойынша ұсыныстары мынадай: 30-100 нг/мл – қалыпты деңгей, 20-30 – жеткіліксіздік деңгейі, 20 нг/мл – тапшылық, > 100 нг/мл - уытты әсер болуы.

Прогестерон гормондарының деңгейі зерттелетін материал - қан сарысуы. Анықтау әдісі - қатты фазалы химилюминесцентті иммуноанализ. Талдау етеккір циклінің 22 - 23-ші күніне жүргізіледі. Етеккір циклінің фазасына байланысы прогестерон гормонының деңгейі фолликулярлы фазасында 0,3 - 2,2 нмоль/л, овуляция кезеңінде 0,5 - 9,4 нмоль/л, ал лютеинды фазасында прогестерон гормонының деңгейі 7,0 - 56,6 нмоль/л референсты деңгейі болып табылады.

Анализ тапсыруға дайындық кезеңі: талдау, егер емдеуші дәрігер басқа күндерді көрсетпесе, етеккір циклінің 22 - 23 күндерінде жүргізіледі. Биоматериал аш қарынға зерттеуге ұсынылуы керек. Соңғы тамақ пен қан алу арасында кемінде 8 сағат өтуі керек (кем дегенде 12 сағат). Шырын, шай, кофе ішуге (әсіресе қантпен) рұқсат етілмейді. Су ішуге болады. Таңертең биоматериалды тапсыру мүмкін болмаса, таңғы ас кезінде майларды

қоспағанда, қан алудан бұрын кем дегенде 6 сағат тағам қабылдамағаны дұрыс болады.

Эстрадиол гормонының деңгейі қан сарысуынан анықталды. Анықтау әдісі - электрохимиллюминесцентті иммундық талдау (ECLIA). Зерттеуге арналған биоматериал аш қарынға тапсырылды.

Анализ тапсыруға дайындық кезеңі: зерттеу тапсыратын кезде дене белсенділігінен (спорттық жаттығулардан) және темекі шегуден бас тарту қажет. Әйелдерде талдау, егер емдеуші дәрігер басқа күндерді көрсетпесе, етеккір циклінің 6-7 күнінде жүргізіледі. Биоматериал аш қарынға тапсырылуы керек. Соңғы тамақ пен қан алу арасында кемінде 8 сағат өтуі керек (кем дегенде 12 сағат). Шырын, шай, кофе ішуге (әсіресе қантпен) рұқсат етілмейді. Су ішуге болады. Жасөспірім қыз балалардағы эстрадиол гормонының референстік деңгейі: 10 -14 жас аралығында яғни ерте пубертанттық кезеңде < 355 пмоль/л, ал 14 пен 18 жас аралығындағы қыз балалардың референсті деңгейі < 953 пмоль/л дейін.

2.6 Генетикалық зерттеу әдісінің сипаттамасы

VDR генінің генотиптерін анықтау арқылы жүргізілді.

D дәруменінің рецепторы VDR геніндегі бірнуклеотидті (SNP) полиморфизмінде (VDR гені - адам ағзасындағы 12q12q13 локусындағы, 12 хромосомасында) орналасқан. Генетикалық анализ жасау кезінде: әрбір респонденттен генетикалық зерттеу сауалнамасы, нұсқаулықтың нысаны және мәліметтік келісім толтырылды. Генотипке бөлу, полимеразды тізбекті реакция (ПТР) және рестрикционды талдау көмегімен анықталды. Генетикалық анализге қан алу зерттелуші келісім беріп, зерттеуге қосылған сәтте ғана алынды. Қан ақшыл күлгін түсті, калийдің этилендиаминтетрауксусты қышқылынан (ЭДТА) алынған толық қан - 2,0 мл вакутейнеріне (Becton Dickinson, BD Vacutainer) алынды. Қан алынғаннан кейін, түтік 4-6 рет абайлап қозғалтылып, +2...+8°C сақталды және тасымалданды. Біздің зерттеуімізде, D дәруменінің рецепторы VDR генінің генотиптері үш түрге жіктелді: T/T, T/C және C/C. T/T - полиморфизмнің қалыпты нұсқасы, яғни даму қаупі табылмаған генотип; T/C - гендердің екі жұбының бірінде мутацияның табылуы, даму қаупі гетерозиготалы генотип болып табылады; C/C- мутацияға ұшыраған жұптастырылған аллельдерінде орналасқан және полиморфизм гомозиготалы қаупімен байланысты генотип.

2.7 Статистикалық талдау

Бастапқы ақпаратты жинау, жинақтау және жүйелеу MS Excel 2016 мәліметтер базасында жасалды. Алынған зерттеу нәтижелерінің статистикалық өңделуі SPSS 25 бағдарламасы көмегімен жүргізілді.

Үлестірудің қалыптылығын тексеру Колмогоров-Смирнов (Kolmogorov-Smirnov) және Шапиро-Уилктің W (Shapiro-Wilk's W-test) критерийлері көмегімен жүзеге асырылды. Үлестірілімнің қалыпты болған жағдайда көрсеткіштерге орташа арифметикалық (M), стандартты қате (m) және

стандартты ауытқу (SD), ал деректер қалыпты таралудан ауытқыған жағдайда медиана (ХБ), интерквартильдік диапазон (25-ші - 75-ші квартилдер, IQR) сияқты параметрлер есептелді.

Көрсеткіштер арасында қалыпты таралым болмағандықтан параметрлік емес әдістер қолданылды: екі топты салыстыру үшін Манн-Уитни U-критерийі (Mann-Whitney U-test), үш және оданда көп топтар үшін Крускал-Уоллис (Kruskal-Wallis h test) критерийі қолданылды. Номиналды деректер абсолютті мәндермен және пайызбен көрсетілген (N (%)).

Номиналды деректерді салыстыру үшін Пирсонның Хи-квадрат критерийі қолданылды, алайда, күтілетін құбылыс бір ұяшықта кем дегенде 10-нан аз мәнге ие болған кезде Фишердің нақты критерийі есептелінді. Зерттелетін нәтижелердің ықтимал предикторлармен байланысын талдау үшін жалпылама сызықтық регрессия модельдері: бинарлы нәтижелер үшін – бинарлы логистикалық регрессия (әсер көлемін бағалау ретінде сенімділік интервалы (СИ) 95% сәйкес қатынас мүмкіндігі (ОШ) (OR), реттік нәтижелер үшін – пропорционалды мүмкіндік моделі (әсер көлемін бағалау ретінде СИ 95% сәйкес пропорционалды мүмкіндік қатынасы) пайдаланылды.

Сандық көрсеткіштер динамикасына предикторлардың әсерін бағалау үшін өзара әрекеттесу терминін қоса отырып аралас сызықтық регрессия үлгілері қолданылды, әрекеттесу коэффициенті үшін сенімділік деңгейі р айнымалылар арасындағы корреляциялық қатынастарды анықтау Spearman (r) корреляция коэффициентін r есептеу арқылы бағаланды.

Кокса және Снелла коэффициенттері сонымен қатар Нэйджелькерка бойынша моделді одан әрі практикалық пайдалану үшін мәнді критерийі арқылы тексерілді.

"Жағдай-бақылау" зерттеулеріндегі генетикалық статистиканы есептеуге арналған GEN-expert онлайн [file:///C:/Users/Acer/Downloads/GEN-эксперт%20\(1\).html](file:///C:/Users/Acer/Downloads/GEN-эксперт%20(1).html) калькуляторы қолданылды.

Шешім ағашы / жіктеу ағаштары (Decision Tree / Classification Tree) – бір тәуелді айнымалының бірнеше тәуелсіз айнымалылармен байланысын зерттеу әдісі. Бұл жағдайда байланыс болжамдық теңдеу түрінде емес (регрессия әдісіндегідей), ағаш құрылымы түрінде жасалады. Әдісті қолданудың нәтижесі үлгіні бірнеше кіші топтарға бөлу болып табылады, олардың әрқайсысы тәуелді айнымалыға белгілі бір қатысы бар екенін көрсетеді. Шешім ағашы (decision tree) - бұл иерархиялық, дәйекті құрылымдағы деректерді ұсыну тәсілі, мұнда әр объект шешім беретін жалғыз түйінге сәйкес келеді. Ереже "егер...онда ..." түрінде ұсынылған логикалық құрылымды білдіреді. Түйін-ұл (еншілес түйін) - бөліну нәтижесінде пайда болған жаңа түйіндер. Түйін-әке (ата-ана түйіні) - бөлінген түйін. Терминал түйіндері (жапырақтары) - болашақта сынбайтын соңғы түйіндер. Парақ ең жақсы түпкілікті шешімді білдіреді. Ағаштың тереңдігі - түйіннен басқа түйіндерден пайда болатын деңгейлер саны (SPSS-те қолмен орнатуға болады).

Ағаштарды құру әдістерінің жіктелісі:

1. CHAID (Chi Squared Automatic Interaction Detection) – көп өлшемді

түйіндерді бөлуге мүмкіндік береді.

2. Exhaustive CHAID (толық CHAID) – бұл санаттар тек екі санат қалғанға дейін және жалпы минималды p -мәніне жеткенге дейін әртүрлі комбинацияларда біріктірілетін CHAID түрі.

3. CRT (Classification and Regression Trees) - бір өлшемді тармақталудың барлық мүмкін нұсқаларының толық таңдауын қамтитын жіктеу ағаштарының бағдарламасы.

4. QUEST (Quick, Unbiased, Efficient Statistical Tree) - жақсартылған талдау опцияларын пайдаланатын және ол құрастыратын жіктеу ағаштарының сенімділігі мен тиімділігін арттыру үшін бірқатар жаңа құралдарды қамтитын екілік жіктеу ағаштары бағдарламасы.

Жіктеу ағаштарының ерекшеліктері: мультиномдық номиналдыға дейін барлық типтегі айнымалылармен жұмыс істеуі, ғылымның әртүрлі салаларында қолданудың кең ауқымдылығы, түсінуге және қарапайым адамдарға қол жетімді ең ыңғайлы және түсінікті графикалық интерпретация, зерттеудің басында барлау әдісі ретінде, сондай-ақ қалған әдістер оң нәтиже бермеген кезде соңғы шара ретінде қолдануы.

3 ЗЕРТТЕУ НӘТИЖЕЛЕРІ

3.1 Екі топ арасындағы физикалық дамуы, D дәрумені, прогестерон мен эстрадиол гормондар деңгейі бойынша көрсеткіштердің жалпы сипаттамасы және салыстырмалы талдауы

Жалпы зерттеу жұмысы барысында «Жағдай - бақылау» зерттеуі бойынша жасөспірім қыз балалардың жалпы физикалық дамуы көрсеткіштерінің ең алдымен сипаттамалық талдауы жүргізілді. Зерттеу топтары жағдай және бақылау болып бөлінді. Барлық зерттеуге қатысқан жасөспірім қыз балалардың саны 410 құрады. Жағдай тобы – біріншілік дисменореясы анықталған қыз балалар саны 50,2% (n=206), яғни етеккір кезіндегі визуалды аналогтық шкала бойынша ауырсынуы анықталған қыз балалар, ал бақылау тобы – қалыпты етеккір циклы анықталған қыз балалар саны да 49,8% (n=204). Төменде берілген 1 кестеде зерттеуге алынған жасөспірім қыз балалардың физикалық дамуы бойынша көрсеткіштердің сипаттамалық және салыстырмалы талдауы ұсынылды.

Кесте 1 – Жағдай және бақылау топтарындағы қыз балалардың физикалық дамуының сипаттамалық және салыстырмалы талдауы

Көрсеткіштер	Жағдай (n= 206)	Бақылау тобы (n= 204)	p ≥0,05
Жасы	15,2 (95% СИ: 15-15,5)	14,9 (95% СИ: 14,7-15,1)	0,19
Бой ұзындығы	159,5 (95% СИ: 158,5-60,5)	160,9 (95% СИ: 160,0-61,9)	0,06
Дене салмағы	53,77 (95% СИ: 52,5-55)	54,3 (95% СИ: 53,9 - 55,7)	0,1
Дене салмағының индексі	21,1 (95% СИ: 20,7 - 21,5)	21,2 (95% СИ: 20,8-21,5)	0,17

Жағдай және бақылау топтарындағы қыз балалардың сипаттамалық талдау нәтижесі бойынша: орташа жасы жағдай тобында бақылау тобымен салыстырғанда 0,3 жасқа үлкен болды, бірақ айырмашылық мәнді болған жоқ. Келесі көрсеткіш бой ұзындығы бойынша керісінше бақылау тобында 1,4 см ұзынырақ болғаны анықталды, дегенмен екі топ арасында айқын айырмашылық байқалмады. Жасөспірім қыз балалардың дене салмағын жағдай тобымен салыстырғанда бақылау тобына қарағанда 0,6кг артық болды, яғни дене салмағы бойынша жасөспірім қыз балалар арасында айырмашылықтың жоқ екені анықталды. Жағдай тобындағы қыз балалардың дене салмағының индексі бақылау тобындағы қыз балалардың дене салмағының индексімен сәйкес тең шаманы құрады, салыстыру барысында мәнді айырмашылық табылған жоқ. Жоғарыда көрсетілген жас шамасы, бой ұзындығы, дене салмағы және дене салмағының индексі көрсеткіштері бойынша, екі топ арасында мәнді

айырмашылықтың анықталмағандығы жағдай және бақылау топтарындағы талабына сәйкес (matched case-control study), жұптастыру әдісін қолдана отырып топтастырылғандығын нақтылайды (1 - кесте).

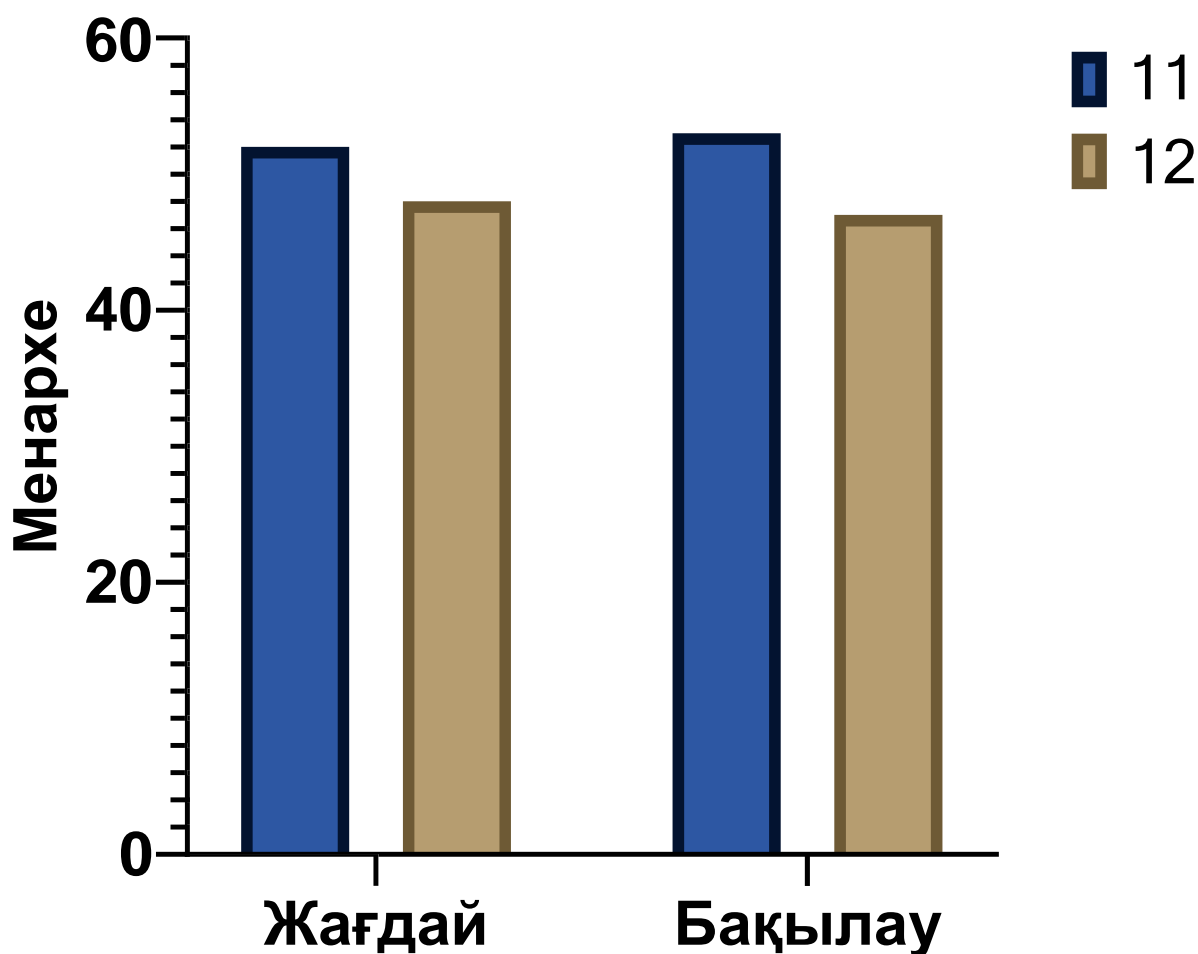
Біріншілік дисменореяны анықтау барысында ВАШ балдық көрсеткішіне талдау жүргізілді. Анықтағанамыздай бақылау тобында зерттелуші қыз балалар арасында ауырсыну дәрежесін 0 – балмен белгілеген ауырсынуы жоқ қыз балалар, сәйкесінше жағдай тобында 0 – балдан жоғары, 10 – балдан төмен ауырсыну дәрежесін белгілеген біріншілік дисменореясы бар қыз балалар сипатталды.

Кесте 2 – Жағдай және бақылау топтарындағы ВАШ бойынша салыстырмалы талдауы

Көрсеткіштер	топтар	ВАШ			p
		Me	Q1 – Q3	N	
	Бақылау	0	0 – 0	204	< 0,001*
	Жағдай	7	7 – 7	206	

* көрсеткіштер арасындағы айырмашылықтар статистикалық маңызды (p<0,05)

Алынған мәліметтерге сүйене отырып, ВАШ – тың балы бойынша жағдай және бақылау топтары арасында статистикалық мәнді айырмашылық анықталды. Жағдай тобында біріншілік дисменорея кезіндегі орташа ауырсыну дәрежесі 7 балға тең болды, дегенмен зерттеу барысында БД бар топқа яғни, жағдай тобына ВАШ бойынша 10 – балмен анықталған қыз балалар арасында кездескен жоқ.



Сурет 2 - Жағдай және бақылау топтарындағы жасөспірім қыз балалардың менархе жасы бойынша салыстырмалы талдауы

Менархе жасы – етеккір циклының ең алғаш келген жасы болып анықталады. Менархе жасының кеш болуы қалыпты жағдай болып табылмайды. Сондықтан, менархе жасын анықтау өте маңызды. Зерттеуіміздің нәтижесі бойынша жағдай және бақылау топтарындағы жасөспірім қыз балалардың менархе жасы 11 жасқа сәйкес келді және бұл жас бойынша мәнді айырмашылық анықталған жоқ. Бұның өзі, менархе жасының қалыпты етеккір циклының бірден – бір көрсеткіші болып табылады.

Берілген диаграммада жағдай және бақылау топтарындағы менархе жасы 11 жастағы қыз балалар саны ($n=109/108$) 52,9% құрады, ал менархе жасы 12 жастағы қыз балалар саны ($n=97/96$) 47,1% болды, дәлірек айтқанда екі топ арасында менархе жасы бойынша мәнді айырмашылық анықталған жоқ ($p=0,537$).

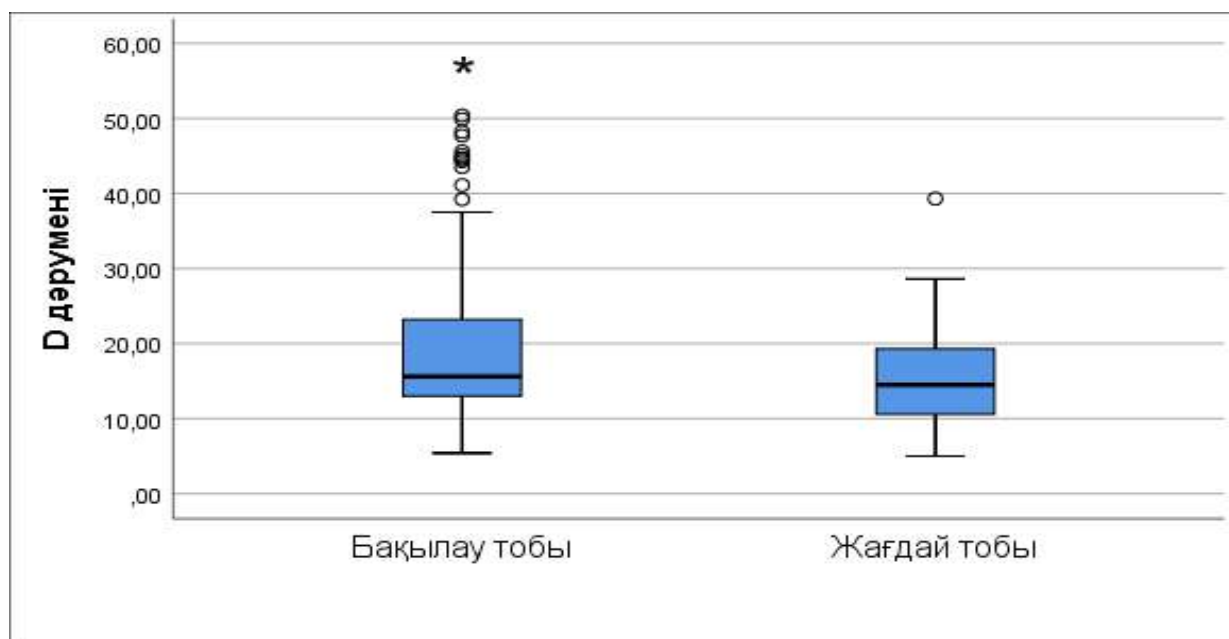
Зерттеу міндетін орындай отырып, етеккір циклының фолликулярлы фазасында эстрадиол гормонын және лютеинді фазасы кезеңінде прогестерон гормондарының жағдайына сипаттамалық және екі топ арасында салыстырмалы талдауы жүргізілді (кесте 3).

Кесте 3 - Жағдай және бақылау топтары арасында эстрадиол мен прогестерон гормондары бойынша сипаттамалық және салыстырмалы талдауы

Көрсеткіштер	Жағдай (n= 206)	Бақылау тобы (n= 204)	p≤0,05
	Me [Q1 – Q3]		
Эстрадиол	188 [109; 335]	262 [120; 398]*	0,03
Прогестерон	0,7 [0,4 ; 2,3]	0,8 [0,4 ; 11,4]	0,2

* Жағдай және бақылау топтары арасында мәнді айырмашылық

Жасөспірім қыз балалар арасында қан анализінде жағдай тобындағы эстрадиол гормонының деңгейінен бақылау тобындағы медианасы бойынша 74 пмоль/л жоғары болды, ол өз кезегінде екі топта да эстрадиол гормоны деңгейінің көрсетілген шамалары қалыпты шегінде екенін растайды. Салыстыру талдау жүргізу барысында бұл шаманың жағдай тобында төмендегені байқалып, салыстырмалы мәнді айырмашылық бар екенін көрсетті, бақылау тобындағы қыз балалардың эстрадиол гормоны деңгейінің жоғары болуы, ал жағдай тобында төмен болуы біріншілік дисменореяның ауырлығына байланысты екенін көрсетеді. Зерттеуге қатысқан жасөспірім қыз балалардың прогестерон гормонының қан сарысуындағы медианасы екі топ арасында референстік мәнге ие болды. Жағдай тобындағы жасөспірім қыз балалардың қан сарысуындағы прогестерон гормонының деңгейі бақылау тобына қарағанда 0,1 нмоль/л төмен болды, салыстыру нәтижесі прогестерон гормонының деңгейі бойынша зерттеу топтары арасында айырмашылық жоқ екенін көрсетті (кесте 3).



Сурет 3 - D дәрумені деңгейі бойынша жағдай және бақылау топтары арасындағы салыстырмалы талдауы

Жағдай тобындағы жасөспірім қыз балалардың 25(OH)D дәрумені деңгейі 14,6 (10,6; 19,3) нг/мл құрады, ал бақылау тобында 15,6 (13,0; 23,2) нг/мл болды. Әрі қарай бөлінген екі топтағы жасөспірім қыз балалардың 25(OH)D дәрумені деңгейі бойынша да тапшылық мәні (< 20 нг/мл) анықталды.

Жағдай және бақылау топтары арасында жасөспірім қыз балалардың қан сарысуынан анықталған 25(OH)D дәруменінің деңгейі бойынша салыстырмалы талдауы келесі айқын айырмашылықты көрсетті ($p= 0,0004$). Салыстыру нәтижесінде D дәруменінің деңгейі жағдай тобына қарағанда, бақылау тобында жоғарырақ болды (сурет 3).

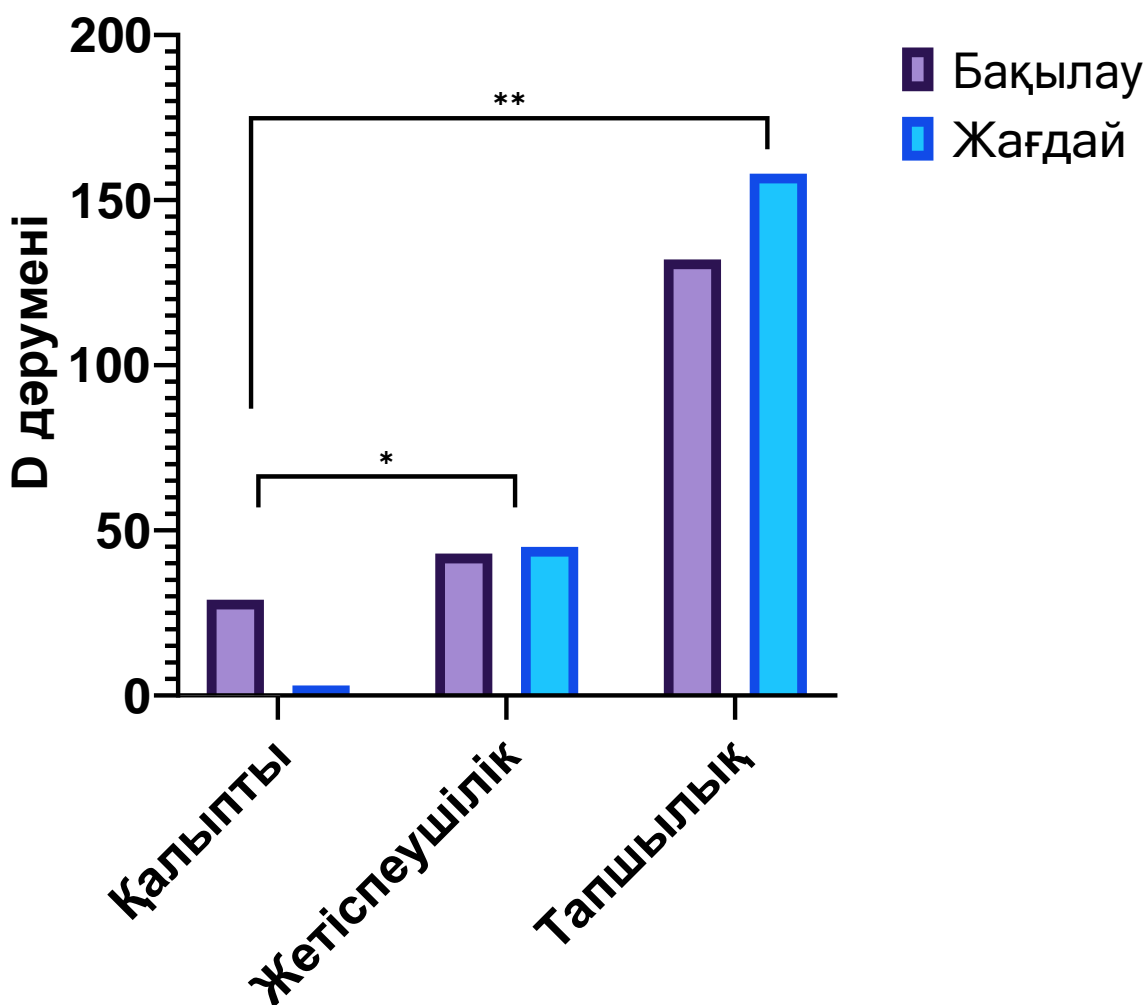
Біріншілік дисменорея анықталған жасөспірім қыз балалар ішінде 25(OH)D дәрумені деңгейі басты назарда болды. Өйткені бұл дәрумен – бір жағынан метаболит, ал екінші жағынан реттеуші гормон қызметін атқарады. Сондықтан да, оның мәндерінің шегі маңызды болып саналады. 25(OH)D дәруменінің көрсеткіші бойынша негізгі талдау барасында, ағзадағы деңгейіне байланысты – жеткілікті, жеткіліксіз және тапшылық жағдайы болып бөлінеді. 4-ші кестеде көрсетілген жағдай және бақылау топтарындағы D дәруменінің қалыпты, жеткіліксіздік, тапшылық деңгейі бойынша сипаттамасы және салыстырмалы талдауы.

Кесте 4 – Жағдай және бақылау топтары арасындағы D дәрумені деңгейінің салыстырмалы талдауы

25(OH)D деңгейі	Жағдай тобы			Бақылау тобы			p
	Me	Q1	Q3	Me	Q1	Q3	
30-100 нг/мл қалыпты деңгей	34	31	45	42	32	41	0,001
20-30 нг/мл жеткіліксіздік	23	21	25	23	21	27	0,2
< 20нг/мл тапшылық	13	10	16	14	12	16	0,01
Ескерту - Q1 - Q3-интерквартильдік диапазон (25-ші - 75-ші квартилдер, IQR) *p < 0,001 Пирсон χ^2 -квадратындағы статистикалық маңызды айырмашылық							

4 – кестеде берілген негізгі көрсеткіш жағдай тобындағы жасөспірім қыз балалар арасында D дәруменінің жеткілікті деңгейі (>30 нг/мл) бақылау топпен салыстырғанда, жағдай тобында 1,2 есе нг/мл төмен болды және табылған айырмашылық мәнді болды. Келесі D дәруменінің жеткіліксіз деңгейі (20 - 30 нг/мл аралығы) бойынша жағдай және бақылау топтары арасында біркелкі мәнге ие болды, сондықтан да салыстырмалы айырмашылық табылған жоқ. Тапшылық деңгейі (<20 нг/мл) бойынша салыстыру нәтижесінде, бақылау тобындағы 25(OH)D дәруменінің деңгейі жағдай тобындағы жасөспірім қыз

балаларға қарағанда 1 нг/мл жоғары болып, салыстырмалы айқын айырмашылық табылды. Салыстыру анализі көрсеткендей D дәруменінің қалыпты және тапшылық деңгейлерің бойынша екі топ арасында мәнді айырмашылыққа ие болды.



Сурет 4 - Жағдай және бақылау топтары арасында D дәруменінің деңгейлеріне байланысты салыстырмалы талдау

* - $p < 0,001$ D дәруменінің қалыпты және жетіспеушілік деңгейлері арасында Пирсон бойынша статистикалық айқын айырмашылық

** - $p < 0,001$ арасындағы D дәруменінің қалыпты және тапшылық деңгейлері арасында Пирсон бойынша айқын айырмашылық

Жағдай тобындағы D дәруменінің қалыпты деңгейі 1,5% (n=3), ал бақылау тобында 14,2% (n=29) құрады, келесі салыстыру жағдай тобындағы D дәруменінің жеткіліксіздік деңгейі бойынша 21,8% (n=45) құраса, ал бақылау тобындағы D дәруменінің жеткіліксіздік деңгейі 21,1% (n=43) тең болды. Сонымен қоса, берілген жағдай тобындағы D дәруменінің тапшылық деңгейі 76,7% (n=158) тең болды, ал бақылау тобындағы D дәруменінің тапшылық

деңгейі 64,7% (n=132) құрады. Осы кездесу жиілігі бойынша ажыратылған топтар арасында, D дәруменінің қалыпты және жеткіліксіздік, қалыпты және тапшылық деңгейлері бойынша мәнді айырмашылық анықталды ($p < 0,001$), ал жеткіліксіздік және тапшылық деңгейлері арасында ешқандай айырмашылық анықталған жоқ ($p = 0,6$).

Келесі талдауды әрбір топ арасында жеке-жеке көрсеткіштер бойынша сипаттау жүзеге асырылды. Негізгі маңызды көрсеткіш болып табылатын D дәруменінің деңгейлері бойынша жағдай және бақылау топтарында салыстыру нәтижелері алынды. Осы алынған нәтижелердің бақылау тобындағы физикалық даму көрсеткіштері бойынша бой ұзындығы 5-ші кестеде берілді.

Кесте 5 – Бақылау тобындағы қыз балалардың D дәруменінің деңгейіне байланысты бой ұзындығының салыстырмалы талдауы

Көрсеткіш	Дәрежесі	Бой ұзындығы			p
		Me± SD	95% СИ	n	
25(OH)D деңгейі	Қалыпты	162±7,04	159,01-164,9	29	0,848
	Жеткіліксіздік	160,6±6,7	159,3-163,5	43	
	Тапшылық	161,3±6,3	159,5-161,7	132	

5-ші кестеде берілген бақылау тобындағы жасөспірім қыз балалар арасында 25(OH)D дәрумені деңгейінің әрбір дәрежесінде бой ұзындығы бойынша, салыстыру талдауы нәтижесінде айқын айырмашылық анықталған жоқ.

Осы нақты көрсеткіш бойынша келесі статистикалық талдау жағдай тобында да жүргізілді.

Кесте 6 – Жағдай тобындағы қыз балалардың D дәруменінің деңгейлеріне байланысты бой ұзындығының салыстырмалы талдауы

Көрсеткіш	Деңгейі	Бой ұзындығы			p
		M ± SD	95% СИ	n	
25(OH)D деңгейі	Қалыпты	161,3 ± 8,3	140,6-182,0	3	0,747
	Жеткіліксіздік	159,09 ± 6,7	157,06 – 161,1	45	
	Тапшылық	159,5 ± 7,03	158,4 – 160,6	158	

Жоғарыда айтылғандай, жағдай тобындағы жасөспірім қыз балалар арасында 25(OH)D дәрумені деңгейінің әрбір дәрежесінде бой ұзындығы бойынша салыстыру талдауы бақылау тобының нәтижесмен біркелкі келді және статистикалық мәнді айырмашылық болған жоқ.

Келесі талдау нәтижесі дене салмағына байланысты жүзеге асырылды. D дәруменінің деңгейлері бойынша жағдай және бақылау топтарында салыстыру нәтижелері 7-ші кестеде берілді.

Кесте 7 – Бақылау тобындағы қыз балалардың D дәруменінің деңгейіне байланысты дене салмағының салыстырмалы талдауы

Көрсеткіш	Деңгейі	Дене салмағы			р
		М ± SD	95% СИ	n	
25(ОН)D деңгейі	Қалыпты	54,1±7,3	51,3 – 59,9	29	0,398
	Жеткіліксіздік	56,5±5,7	54,7-58,2	43	
	Тапшылық	54,4±6,3	53,3-55,6	132	

Кестеде көрсетілген талдау нәтижесі, дене салмағы бойынша бақылау тобындағы жасөспірім қыз балалар арасында 25(ОН)D дәрумені деңгейінің әрбір дәрежесінде біркелкі мәнге ие болды және мүлдем статистикалық айырмашылық анықталған жоқ.

Кесте 8 – Жағдай тобындағы қыз балалардың D дәруменінің деңгейіне байланысты дене салмағының салыстырмалы талдауы

Көрсеткіш	Деңгейі	Дене салмағы			р
		М ± SD	95% СИ	n	
25(ОН)D деңгейі	Қалыпты	47±7,2	49,1 – 64,9	3	0,281
	Жеткіліксіздік	52,9±7,8	50,5 – 55,2	45	
	Тапшылық	51,1±9,6	52,6 – 55,6	158	

Біріншілік дисменорея анықталған жағдай тобындағы жасөспірім қыз балалардың дене салмағы 25(ОН)D дәрумені деңгейінің әрбір дәрежесінде ерекшеліксіз болды және статистикалық айырмашылықсыз сипатталды.

Жасөспірім қыз балалардың қан саруысуынан анықталған екі негізгі жыныстық гормондары (эстрадиол және прогестерон) жағдайын D дәруменінің деңгейлері бойынша жағдай және бақылау топтарында салыстыру жүргізілді. Осы талдау нәтижесінде алынған бақылау тобындағы эстрадиол деңгейі 9-ші кестеде берілді.

Кесте 9 – Бақылау тобындағы қыз балалардың D дәруменінің деңгейіне байланысты эстрадиол гормоны бойынша салыстырмалы талдауы

Көрсеткіш	Деңгейі	Эстрадиол			р
		М ± SD	95% СИ	n	
25(ОН)D деңгейі	Қалыпты	349,03 ±263,6	248,8 – 449,3	29	0,140
	Жеткіліксіздік	271,7 ± 242, 7	196,99-346,4	43	
	Тапшылық	304,2 ± 215,6	267,07-341,3	132	

Жасөспірім қыз балалардың бақылау тобындағы 25(ОН)D дәрумені деңгейінің әрбір дәрежесі арасында эстрадиол гормонының деңгейін салыстыру

нәтижесінде, айқын айырмашылық табылған жоқ.

Кесте 10 – Жағдай тобындағы қыз балалардың D дәруменінің деңгейіне байланысты эстрадиол гормоны бойынша салыстырмалы талдауы

Көрсеткіш	Деңгейі	Эстрадиол			p
		M ± SD	95% СИ	n	
25(OH)D деңгейі	Қалыпты	373,0 ± 223,04	181,06 – 927,06	3	0,687
	Жеткіліксіздік	317,58 ± 282,5	232,7 – 402,4	45	
	Тапшылық	269,92 ± 253,01	230,1 – 309,7	138	

Біріншілік дисменорея анықталған жағдай тобындағы жасөспірім қыз балалардың эстрадиол гормоны 25(OH)D дәрумені деңгейінің 3 тобы арасында референсті мәнге ие болды, дегенмен неғұрлым D дәруменінің деңгейі төмендеген сайын, соғырлым эстрадиолдың да деңгейі сәйкесінше төмендеуіне әкелді. Бірақ салыстырмалы статистикалық айырмашылық анықталмады.

Кесте 11 – Бақылау тобындағы қыз балалардың D дәруменінің деңгейіне байланысты прогестерон гормоны бойынша салыстырмалы талдауы

Көрсеткіш	Деңгейі	Прогестерон			p
		M ± SD	95% СИ	n	
25(OH)D деңгейі	Қалыпты	8,4±15,8	2,45- 14,49	29	0,262
	Жеткіліксіздік	9,5±14,2	5,1-13,1	43	
	Тапшылық	6,8±11,3	4,6 – 8,8	132	

Бақылау тобындағы жасөспірім қыз балалардың 25(OH)D дәрумені деңгейінің әрбір дәрежесінде прогестерон гормонының деңгейі бірдей болды, бірақ көрсетілген топтар арасында салыстырмалы айырмашылық болған жоқ.

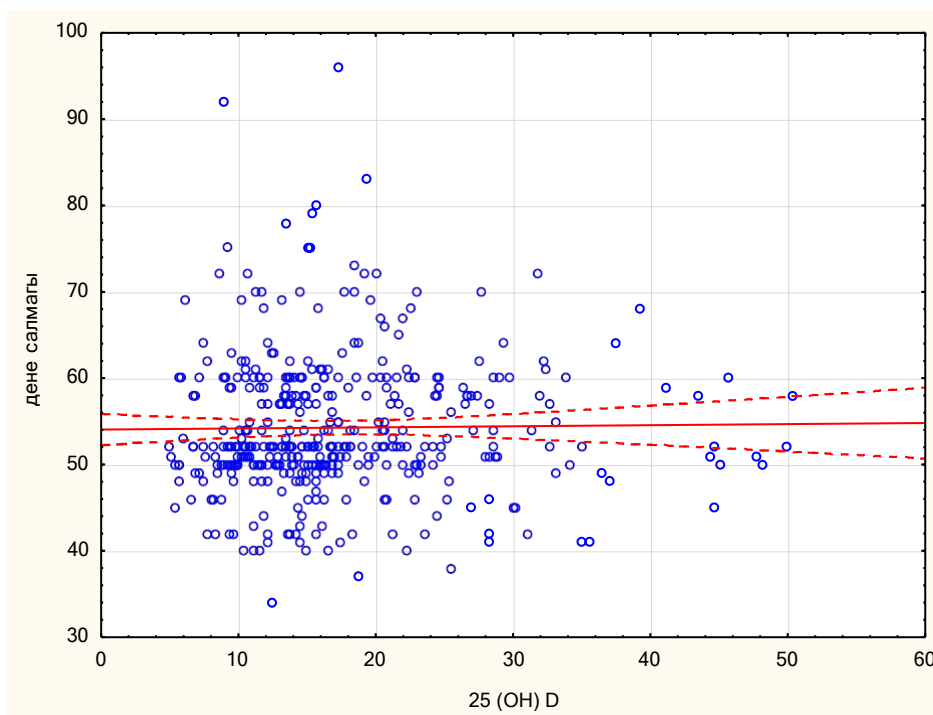
Кесте 12 – Жағдай тобындағы қыз балалардың D дәруменінің деңгейіне байланысты прогестерон гормоны бойынша салыстырмалы талдауы

Көрсеткіш	Деңгейі	Прогестерон			p
		M ± SD	95% СИ	N	
25(OH)D деңгейі	Қалыпты	1,2 ± 0,98	1,1 – 3,6	3	0,200
	Жеткіліксіздік	6,3 ± 10,4	3,1 – 9,4	45	
	Тапшылық	4,75 ± 10,8	3,04 – 6,4	158	

Жағдай тобындағы жасөспірім қыз балалардың 25(OH)D дәрумені деңгейінің әрбір дәрежесінде прогестерон гормонының деңгейі бірдей болды, бірақ көрсетілген топтар арасында салыстырмалы айырмашылық болған жоқ.

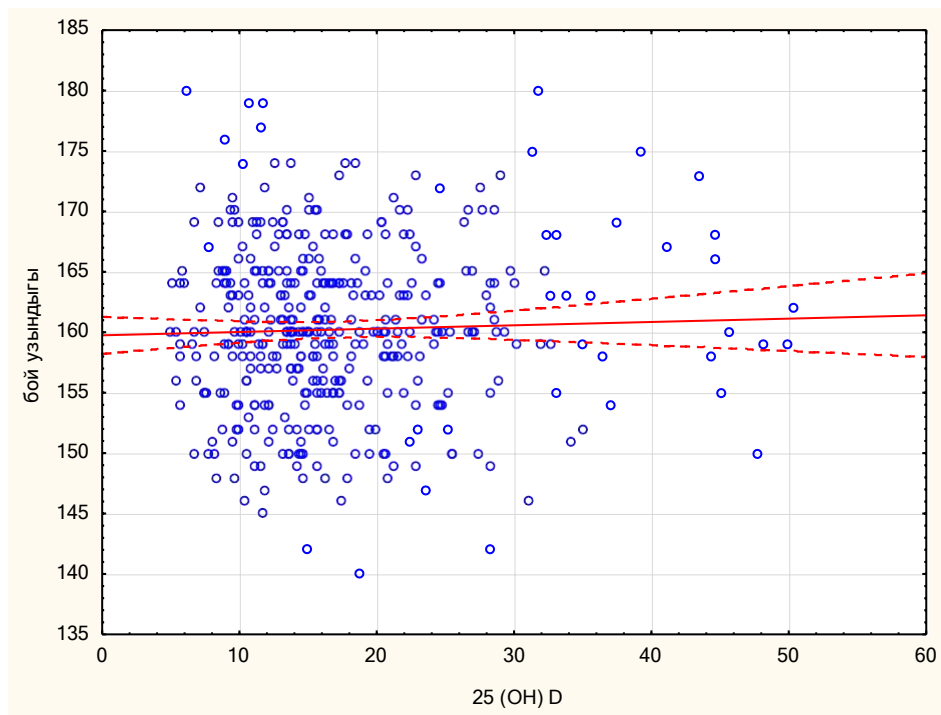
3.2 D дәрумені деңгейімен физикалық даму көрсеткіштері, гормондар жағдайы және ВАШ арасындағы корреляциялық талдау

Етеккір циклы өзгерісі кезіндегі және жыныстық жетілу кезеңіне яғни жасөспірімдік кезеңіндегі қыз балалардың антрометриялық көрсеткіштері және гормоналды жағдайы мен D дәруменінің арасындағы корреляцияны анықтау жүргізілді. Зерттеу нәтижесінде оң және теріс корреляциялық байланыстар анықталды, сонымен қатар байланыстың болмауы да орын алды.



Сурет 5 - D дәрумені мен дене салмағы арасындағы корреляциялық байланыс

Корреляциялық талдау барысында аталған екі көрсеткіш арасында байланыс анықталған жоқ ($r=0,06$) $p < 0, 05$.

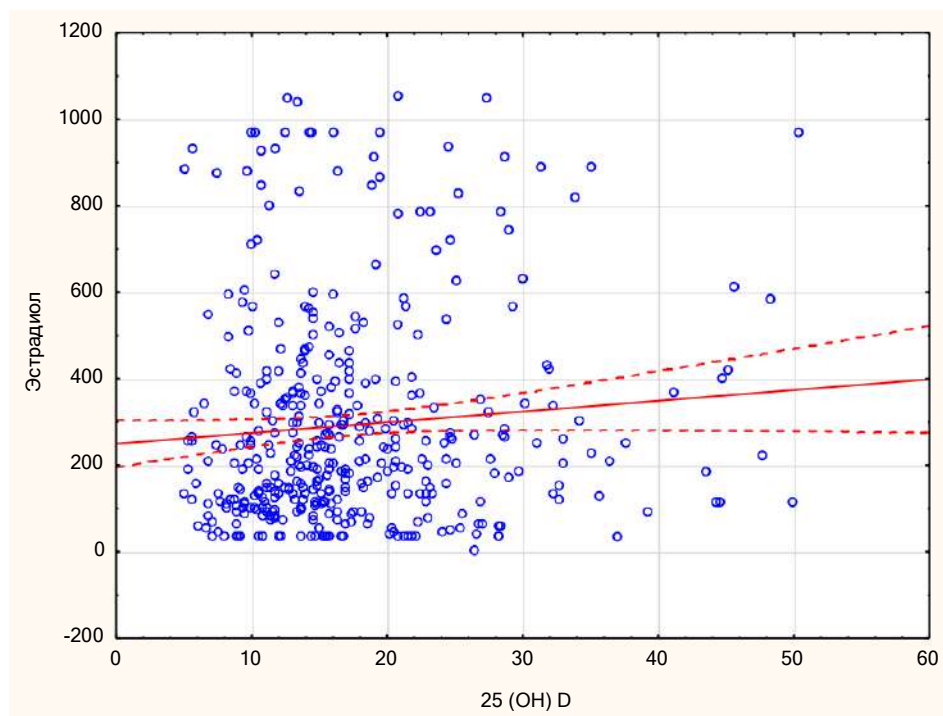


Сурет 6 - D дәрумені мен бой ұзындығы арасындағы корреляция

Талдауды жалғастыра отырып, D дәрумені мен келесі физикалық көрсеткіш яғни, дене салмағы бойынша корреляциялық байланыс табылған жоқ ($r=0,01$) $p < 0,05$.

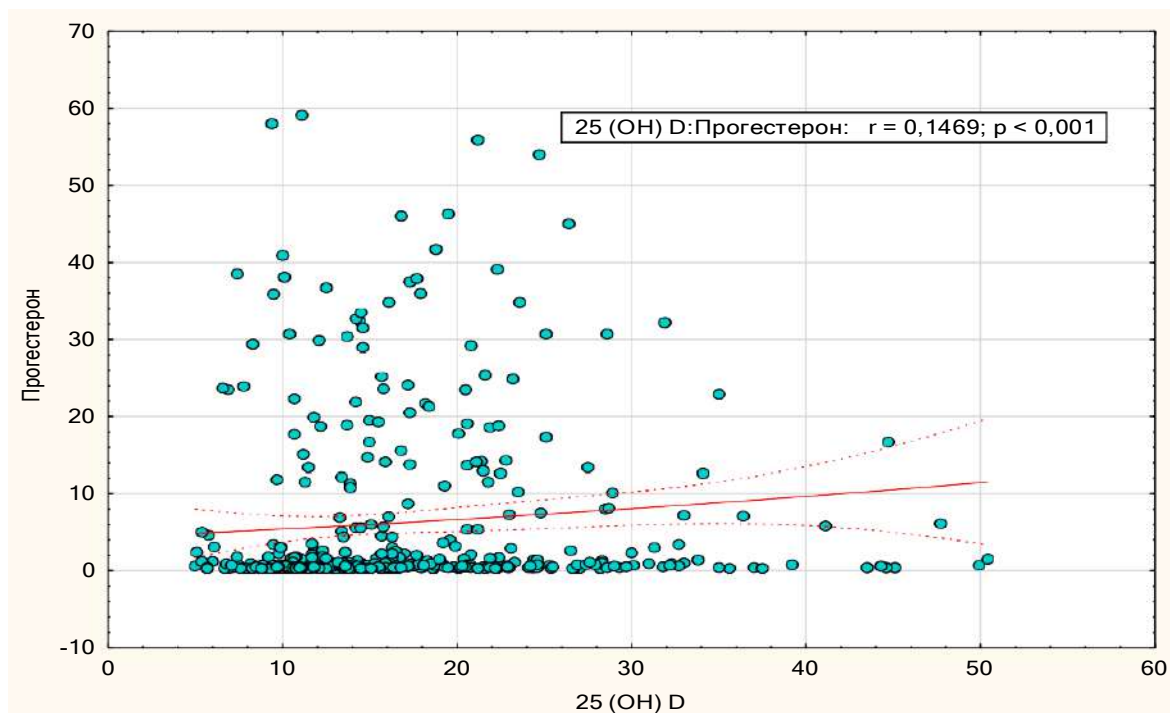
Біздің зерттеуіміздегі жасөспірім қыз балалардың дене салмағы және бой ұзындығы D дәруменімен статистикалық айқын байланыс жоқ екенін көрсетті.

Келесі талдау D дәрумені мен гормондар арасындағы корреляциялық байланысты анықтауға арналды. Соның нәтижесінде, эстрадиол гормоны мен D дәрумені арасында байланыс бағаланды.



Сурет 7 - D дәрумені мен эстрадиол гормоны арасындағы корреляция

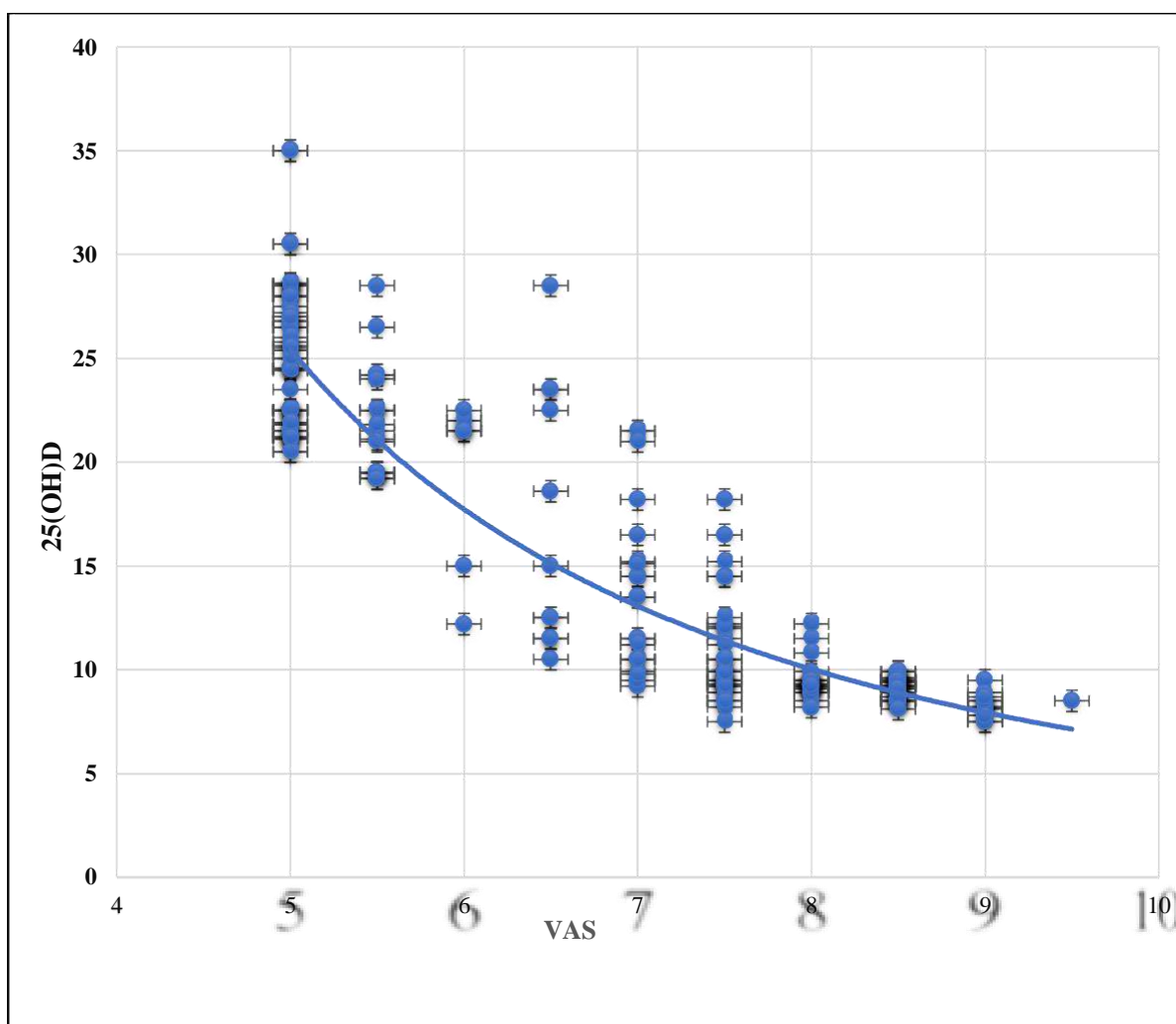
Жалпы D дәрумені мен эстрадиол гормоны арасындағы корреляциялық байланысты анықтауда мәнді байланыс анықталған жоқ ($r=0,09$), $p < 0,05$. Мұның өзі зерттеуге алынған БД анықталған қыз балалардың қан сарысуындағы эстрадиол деңгейінің жасына тәуелді референстік шегінде анықталуымен түсіндіруге болады (сурет 8).



Сурет 8 - D дәрумені мен прогестерон гормоны арасындағы корреляция

Қан сарысуындағы 25(OH)D дәрумені мен прогестерон гормонының арасында оң әлсіз корреляциялық байланыс анықталды ($r= 0,15$), $p< 0,001$. Бұл өз кезегінде 25(OH)D дәруменінің деңгейі тапшылық немесе жеткіліксіздік деңгейінен жоғарылаған сайын, етеккір циклының фазасына сәйкес қан сарысуындағы прогестерон гормонының соғырлым көп өндірілуіне әкеледі (сурет 7).

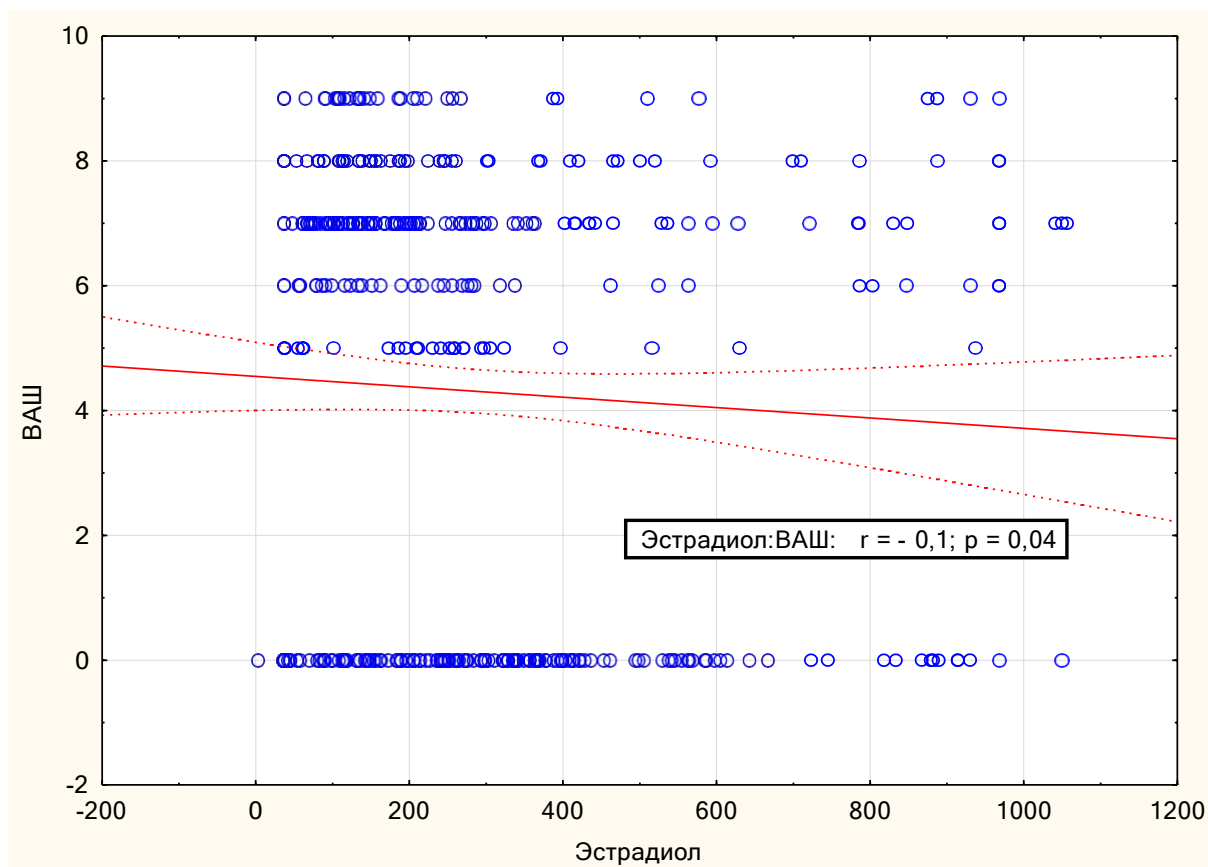
Негізгі зерттеу нысаны БД анықталған қыз балалар арасында жағдай тобына қосу үшін, ең маңызды диагностикалық критерий болып табылатын ВАШ көрсеткішінің рөлі ерекше. Сондықтан ВАШ пен барлық көрсеткіш арасында корреляциялық байланыстың бар жоқтығын анықтау өте маңызды міндеттердің бірі. Әрі қарай коррециялық талдау нәтижесі 25(OH)D дәрумені мен ВАШ және эстрадиол мен ВАШ арасында бағалау жүргізілді.



Сурет 9 - 25(OH)D дәрумені мен ВАШ арасындағы корреляция

Корреляциялық талдау нәтижесінде 25(OH)D дәрумені деңгейімен жасөспірім қыз балалардың біріншілік дисменореяның ауырсыну белгісінің көрсеткіші болып табылатын визуалды аналогтық шкала арасында теріс күшті корреляциялық байланыс бар екенін көрсетті ($r= -0,9$), $p< 0,0001$, яғни D

дәруменінің деңгейі төмендеген сайын визуалды аналогтық шкаланың жоғарылауына, етеккір циклы кезіндегі ауырсыну синдромының күшеюімен (8 суретте) сипатталады. Бұл анықталған мәнді статистикалық корреляция нақты зерттеуіміздің негізгі көрсеткіші 25(OH)D дәруменінің маңыздылығына тағы да бір назар аудартып отыр. Осы байланыстың дәлдігі келесі логистикалық регрессионды талдау кезінде нақтыланатын болады.



Сурет 10 – Эстрадиол деңгейі мен ВАШ арасындағы корреляция

Келесі әлсіз теріс байланыс, визуалды аналогтық шкала мен эстрадиол гормонының деңгейі арасында анықталды, яғни қан сарысуындағы эстрадиол гормонының деңгейі неғұрлым төмендеген сайын, соғырлым визуалды аналогтық шкаланың жоғарылауына алып келеді $r=-0,1$, $p=0,04$. Бұл өз кезегінде эстрадиолдың етеккір циклымен байланысты екенін және ауырсыну синдромы кезіндегі ВАШ-тың маңыздылығымен сипатталады.

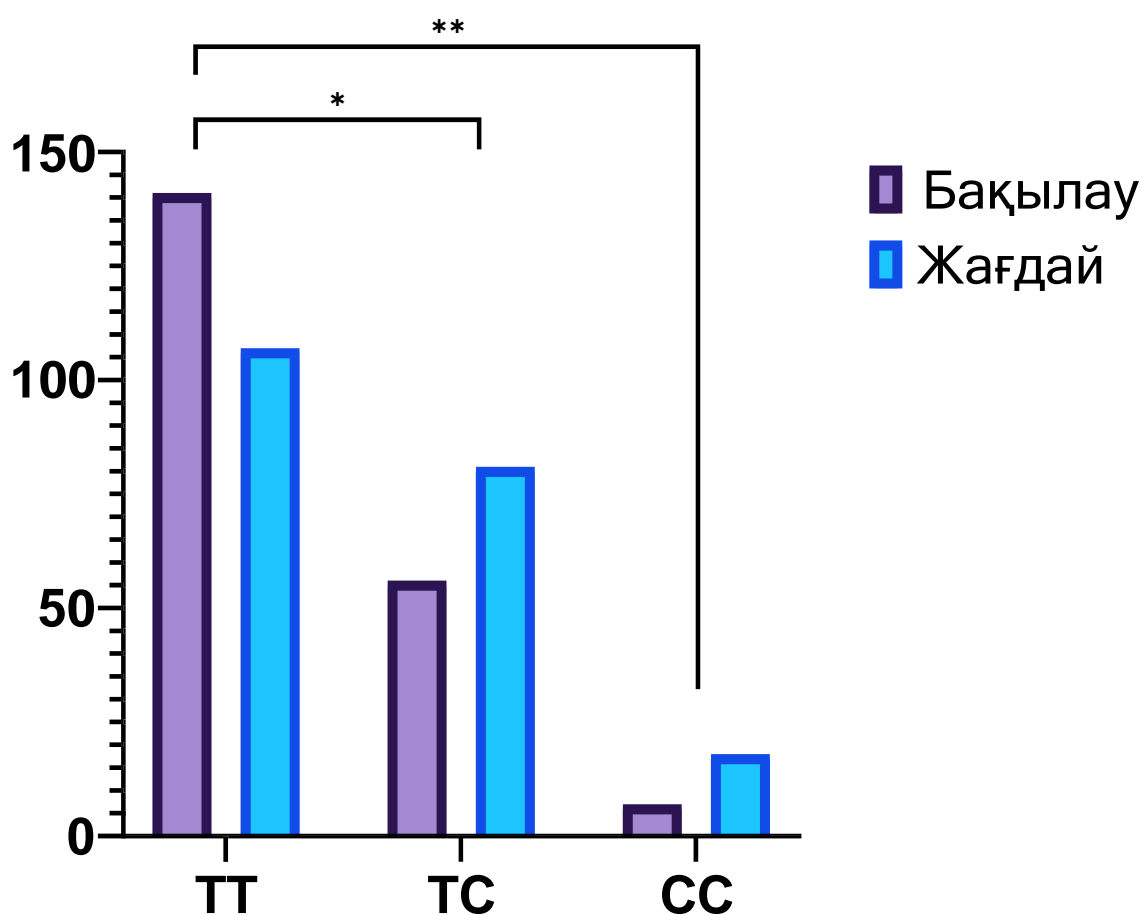
3.3 D дәруменінің деңгейіне байланысты VDR генінің генотиптеріне және аллелдерінің жиілігіне статистикалық талдау

D дәруменінің сипаттамалық анализі барлық жасөспірім қыз балалардың арасында VDR генінің генотиптеріне сәйкес жүргізілді.

Кесте 13 - VDR генінің генотиптеріндегі D дәруменінің деңгейі

Ген	Генотиптер	25(OH)D (нг/мл)			p
		Me	Q ₁ – Q ₃	N	
VDR	T/T	16	12 – 22	248	0,372
	T/C	16	13 – 18	137	
	C/C	15	11 – 21	25	

VDR генінің әрбір генотипіне сәйкес жүргізілген салыстыру талдау кезінде статистикалық маңызды айырмашылықтар табылмады (қолданылған әдіс: Крускал-Уоллис сынағы). Бірақ T/T генотипі кездескен қыз балалар саны C/C генотипімен салыстырғанда 9,9 есе көп болды.



Сурет 11 - жағдай және бақылау топтарындағы VDR гені генотиптерінің жиілігінің салыстырмалы анализі

* - $p < 0,0001$ T/T және T/C генотипі арасындағы екі топ бойынша статистикалық айқын айырмашылық

** - $p < 0,0001$ T/T және C/C генотиптер арасында статистикалық айқын айырмашылық
 - $p = 0,63$ екі топ арасында T/C және C/C генотиптер арасында статистикалық айырмашылықтың болмауы

Жағдай және бақылау топтарындағы жасөспірім қыз балалардың арасында VDR генінің генотиптерінің жиілігі бойынша салыстырмалы анализінде топтар арасында генотиптер бойынша айырмашылық бар екені анықталды. T/T және T/C, T/T және C/C генотиптерінің жиілігі бойынша екі топ арасында статистикалық мәнді айырмашылық табылды. Ал T/C және C/C генотиптер бойынша статистикалық айырмашылық анықталған жоқ.

Келесі жағдай және бақылау топтарындағы жасөспірім қыз балалардың арасында D дәруменінің деңгейлеріне сәйкес, VDR гені генотиптерінің жиілігі бойынша салыстырмалы талдауы жүргізілді.

Кесте 14 - Жағдай тобындағы D дәрумені деңгейлері бойынша VDR гені генотиптерінің жиілігі

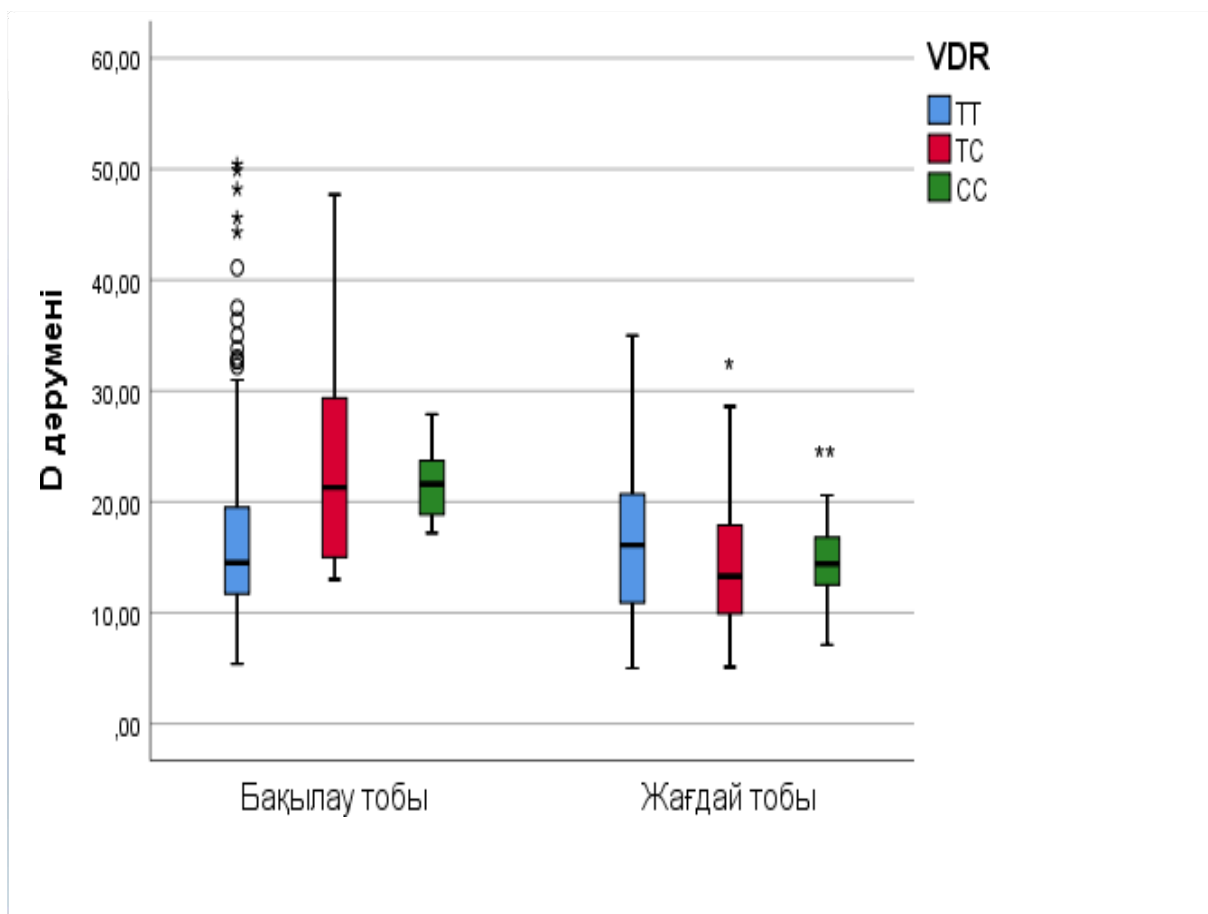
Ген	Генотиптер жағдай тобында	25(OH)D деңгейі			p
		қалыпты	жеткіліксіздік	тапшылық	
VDR	T/T	3 (75,0)	30 (68,2)	73 (46,8)	0,085
	T/C	1 (25,0)	13 (29,5)	67 (42,9)	
	C/C	0 (0,0)	1 (2,3)	16 (10,3)	

Кесте 15 – Бақылау тобындағы D дәрумені деңгейлері бойынша VDR гені генотиптерінің жиілігі

ген	Генотиптер бақылау тобы	25(OH)D деңгейі			p
		қалыпты	жеткіліксіздік	тапшылық	
VDR	T/T	16 (76,2)	19 (57,6)	106 (70,7)	0,437
	T/C	5 (23,8)	13 (39,4)	38 (25,3)	
	C/C	0 (0,0)	1 (3,0)	6 (4,0)	

Жағдай тобындағы D дәруменінің тапшылық деңгейі бойынша VDR генінің T/C және C/C генотиптерінің жиірек кездесетіні анықталды. Ал T/T генотипінің D дәруменінің тапшылық деңгейіне қарағанда, қалыпты деңгейінде көбірек кездесті. Бірақ, дегенмен өзара топтар арасында салыстырмалы айырмашылық табылған жоқ.

Бақылау тобында да D дәруменінің деңгейлеріне сәйкес, VDR генінің T/T, T/C және C/C генотиптерінің жиілігі жағдай тобындағы көрсетілген мәліметпен сәйкес келеді және айқын статистикалық айырмашылық салыстыру кезінде анықталған жоқ (p= 0,437).



Сурет 12 - Екі топ арасындағы VDR гені генотиптеріндегі D дәруменінің деңгейі бойынша салыстырмалы талдауы

D дәруменінің деңгейі бойынша бақылау тобында T/T генотипі D дәруменінің, қалыпты генотипі $43,5 \pm 3,6$ нг/мл құрады, жағдай топта жасөспірім қыз балалардың D дәруменінің деңгейі $38,4 \pm 6,5$ нг/мл құрап, T/T генотипі жасөспірім қыз балалардың екі зерттеу тобы арасында статистикалық айқын айырмашылық бар екенін көрсетті ($p=0,003$).

D дәруменінің деңгейі T/C гетерозиготалы генотипі полиморфизмінің қауіпті аллелі бақылау тобында $24,2 \pm 3,1$ нг/мл құраса; жағдай тобының жасөспірім қыз балалардың D дәруменінің деңгейі $23,6 \pm 2,7$ нг/мл құрады және салыстырмалы айырмашылық мәнді болды ($p=0,01$). C/C гомозиталы полиморфизмі қауіпті аллелі жағдай тобында D дәрумені деңгейі $12,7 \pm 3,7$ нг/мл және бақылау тобында D дәрумені деңгейі $13,4 \pm 3,2$ нг/мл құрады, екі топ арасында мәнді айырмашылық анықталған жоқ ($p=0,9$).

Зерттеу барысында БД-ның ықтималдылық қаупін бағалау үшін көрсеткіштер нәтижесімен логистикалық регрессионды талдау жүргізілді. Логистикалық регрессионды талдау моделі D дәруменінің деңгейлері мен VDR гені генотиптері арасында байланыстың болуын анықтауға көмектесті. Соның нәтижесінде D дәруменінің деңгейлері мен БД арасында анық байланыс бар екені анықталды.

Кесте 16 - D дәруменінің деңгейлері мен БД арасындағы логистикалық регрессионды талдау моделі

25(OH)D				95% СИ	
	Деңгейі	p	ҚМ	Жоғарғы	Төменгі
Жетіспеушілік	22,958	0,000	10,1	2,869	35,6
Тапшылық	15,705	0,000	11,6	3,447	38,89

Логистикалық регрессионды талдау моделін жүргізу барысында тәуелсіз көрсеткіш біріншілік дисменореяның пайда болуына тәуелді 25(OH)D дәруменінің жеткіліксіз деңгейі қатынас мүмкіндігі (OR) 10,1 (95% СИ: 2,869 - 35,665), ал 25(OH)D дәруменінің тапшылық деңгейінің қатынас мүмкіндігі (OR) 11,6 (95% СИ: 3,447-38,839) логистикалық регрессионды талдау моделінің сезімталдығын біріншілік дисменорея анықталған жасөспірім қыз балалар арасында статистикалық маңызды тікелей байланыстың болуын көрсетеді. 12 есе жиірек шалдығу қаупі бар.

Кесте 17 - Логистикалық регрессия моделіндегі Нэйджелкерка мәні

1 - қадам	Log сенімділік	Кокса және Снелла R-квадраты	Нэйджелкерка R-квадраты
26,819	254,060	0,63	0,84

Осы тұжырымдағы логистикалық регрессия моделіндегі коэффициенті: жалған R^2 Нэйджелкерка мәні 0,84 -ке тең болды, біріншілік дисменореяны болжауға арналған логистикалық регрессия моделі D дәруменінің жеткілісіздігі мен тапшылығына негізделеді [182].

3.4 VDR rs731236 генінің ассоцирленген полиморфизмінің аллелдері мен генотиптерінің жиіліктерін жағдай және бақылау топтарында талдау

Жағдай және бақылау топтарындағы зерттеу нәтижелерін есептеу онлайн калькулятор көмегімен SNP үшін қолданылатын бағдарламасымен жүргізілді.

Жағдай - бақылау зерттеуіне генетикалық талдауды статистикалық тұрғыдан есептеуге және болжам ықтималдылығын растауға мүмкіндік беретін онлайн калькуляторы қолданылды. Бұл бағдарлама SNP көмегімен жағдай - бақылау зерттеуі үшін бірқатар статистикалық параметрлерді жылдам есептеу мақсатында пайдаланылды. Генетикалық тәуекелді одан әрі есептеу нәтижелері бірнеше модельдер түрінде төменде көрсетілді.

Кесте 18 - VDR rs731236 генінің аллелдері мен генотиптерінің жиіліктерін талдау

Аллель және генотиптер		жағдай	бақылау	барлығы
Аллель	T	295	338	
Аллель	C	117	70	
Генотип	T/T	107	141	248
Генотип	T/C	81	56	137
Генотип	C/C	18	7	25
	барлығы	206	204	

Генотиптеу нәтижесінде біріншілік дисменореясы анықталған жасөспірім қыз балаларда T аллелі 35,9% жиілікте кездесе (n=295), бақылау тобындағы қыз балалардың T аллелі 41,3% жиілігіне (n=338) қарағанда 1,1 есе аз кездесетіні анықталды. Келесі, C аллелі бойынша біріншілік дисменореясы анықталған жасөспірім қыз балаларда 14,3% жиілікте кездесе отырып (n=117), бақылау тобымен салыстырғанда 8,5% жиілігін көрсетті (n=70) және 1,6 есе аз кездесетіні анықталды. Дегенмен, қауіп бар C аллелі жағдай тобында көбірек кездесуі байқалды.

Әрі қарай VDR rs731236 гені генотиптерінің таралу жиілігі талдай отырып, T/T генотипі жағдай тобында 43% (n=107), бақылау тобында 57% (n=141), құрады; T/C генотипі жағдай тобында жағдай тобында 59% (n=81), ал бақылау тобында 41% (n=56) құрады; C/C гомозиготалы генотипі жағдай тобында 72% (n=18), ал бақылау тобында 28% (n=7) құрады.

Бұл модель Харди-Вайнберг тепе-теңдік шарттары жағдайлар мен бақылау топтары үшін орындалған жағдайда ғана қолданылады. Хи-квадрат статистикасы әрбір ұяшық үшін кемінде бес бақылауды қажет етеді.

Кесте 19 - Тұқым қуалаушылықтың мультипликативті моделі(хи - квадрат, df = 1)

Аллельдер	Жағдай	Бақылау	χ^2	P	СИ	
	n = 206	n = 204			Мәні	95%
Аллель T	0.716	0.828	14.71	0.0001	0.52	0.37 – 0.73
Аллель C	0.284	0.172			1.92	1.37 – 2.68

Тұқым қуалаушылықтың мультипликативті моделі Харди-Вайнберг шарттарын орындау барысында, жағдай-бақылау топтары аллельдер жиілігі арасында қолданылды. T аллелі жағдай тобында 0,716% жиілікте, ал бақылау тобында 0,828% жиілікте кездесті, қатынас мүмкіндігі (OR) 0,52 (95% СИ: 0,37-0,73). C аллелі жағдай тобында 0,284% жиілікте анықталды, ал бақылау тобында 0,172% жиілікте кездесті, қатынас мүмкіндігі (OR) 1,92 (95% СИ:

1,37-2,68), $\chi^2=14,71$. Харди-Вайнберг тепе-теңдігіне сәйкестігін талдау барысында екі топ арасында, яғни жағдай тобында бақылау тобымен салыстырғанда жиіліктері бойынша статистикалық мәнді айырмашылық ($p=0,0001$) анықталды.

Көптеген мультифакторлық өзгерістердің тұқым қуалауы үш модельмен сипатталады: мультипликативті, жалпы және аддитивтік. Олар жиі ұқсас нәтиже береді.

Кесте 20 – Жалпы тұқым қуалаушылық моделі

Генотиптер	Жағдай	бақылау	χ^2	P	KM	
	n = 206	n = 204			мәні	
T/T	0.519	0.691	14.05	0.0009	0.48	0.32 – 0.72
T/C	0.393	0.275			1.71	1.13 – 2.60
C/C	0.087	0.034			2.69	1.10 – 6.60

Кесте 21 - Тұқым қуалаушылықтың аддитивті моделі (сызықтық тренд бойынша Кохран-Армитадж тесті)

Генотиптер	Жағдай	бақылау	χ^2	P	KM	
	n = 206	n = 204			мәні	95% СИ
T/T	0.519	0.691	14.00	0.0002	0.48	0.32 – 0.72
T/C	0.393	0.275			1.71	1.13 – 2.60
C/C	0.087	0.034			2.69	1.10 – 6.60

Жалпы тұқым қуалаушылықтың моделі бойынша генотиптер жиілігі бойынша жағдай және бақылау топтары үшін қолданылды. T/T генотипі жағдай тобында 0,519% жиілікте, ал бақылау тобында 0.691% жиілікте кездесті, қатынас мүмкіндігі (OR) 0,48 (95% СИ: 0,32-0,72). T/C генотипінің жиілігі бойынша жағдай тобында 0,393% құраса, ал бақылау тобында 0,275% болды, қатынас мүмкіндігі (OR) 1,71 (95% СИ: 1,13-2,60). C/C генотипі жағдай тобында 0,087% жиілікті құрай отырып, ал бақылау тобында 0,034% жиілікте кездесті, қатынас мүмкіндігі (OR) 2,69 (95% СИ: 1,10-6,60) $\chi^2=14,05$. Харди-Вайнберг тепе-теңдігіне сәйкестігін талдау барысында екі топ арасында, яғни жағдай тобында бақылау топпен салыстырғанда генотиптер жиілігі арасында қатынас мүмкіндігі бойынша статистикалық мәнді айырмашылық ($p=0,0009$) анықталды.

3.5 Біріншілік дисменореяны диагностикалаудағы болжам моделі ретінде шешім ағашын құру

Шешім ағашы / жіктеу ағаштары (**Decision Tree / Classification Tree**) – бір тәуелді айнымалының бірнеше тәуелсіз айнымалылармен байланысын зерттеу

әдісі. Бұл жағдайда байланыс болжамдық теңдеу түрінде емес (регрессия әдісіндегідей), ағаш құрылымы түрінде жасалады. Әдісті қолданудың нәтижесі үлгіні бірнеше кіші топтарға бөлу болып табылады, олардың әрқайсысы тәуелді айнымалыға белгілі бір қатысы бар екенін көрсетеді. Шешім ағашы (decision tree) - бұл иерархиялық, дәйекті құрылымдағы деректерді ұсыну тәсілі, мұнда әр объект шешім беретін жалғыз түйінге сәйкес келеді. Ереже "егер...онда ..." түрінде ұсынылған логикалық құрылымды білдіреді. Түйін-ұл (еншілес түйін) - бөліну нәтижесінде пайда болған жаңа түйіндер. Түйін-әке (ата-ана түйіні) - бөлінген түйін. Терминал түйіндері (жапырақтары) - болашақта сынбайтын соңғы түйіндер. Парақ ең жақсы түпкілікті шешімді білдіреді. Ағаштың тереңдігі - түйіннен басқа түйіндерден пайда болатын деңгейлер саны (SPSS-те қолмен орнатуға болады).

Ағаштарды құру әдістерінің жіктелісі:

1. CHAID (Chi Squared Automatic Interaction Detection) – көп өлшемді түйіндерді бөлуге мүмкіндік береді.

2. Exhaustive CHAID (толық CHAID) – бұл санаттар тек екі санат қалғанға дейін және жалпы минималды р-мәніне жеткенге дейін әртүрлі комбинацияларда біріктірілетін CHAID түрі.

3. CRT (Classification and Regression Trees) - бір өлшемді тармақталудың барлық мүмкін нұсқаларының толық таңдауын қамтитын жіктеу ағаштарының бағдарламасы.

4. QUEST (Quick, Unbiased, Efficient Statistical Tree) - жақсартылған талдау опцияларын пайдаланатын және ол құрастыратын жіктеу ағаштарының сенімділігі мен тиімділігін арттыру үшін бірқатар жаңа құралдарды қамтитын екілік жіктеу ағаштары бағдарламасы.

Жіктеу ағаштарының ерекшеліктері: мультиномдық номиналдыға дейін барлық типтегі айнымалылармен жұмыс істеуі, ғылымның әртүрлі салаларында қолданудың кең ауқымдылығы, түсінуге және қарапайым адамдарға қол жетімді ең ыңғайлы және түсінікті графикалық интерпретация, зерттеудің басында барлау әдісі ретінде, сондай-ақ қалған әдістер оң нәтиже бермеген кезде соңғы шара ретінде қолдануы.

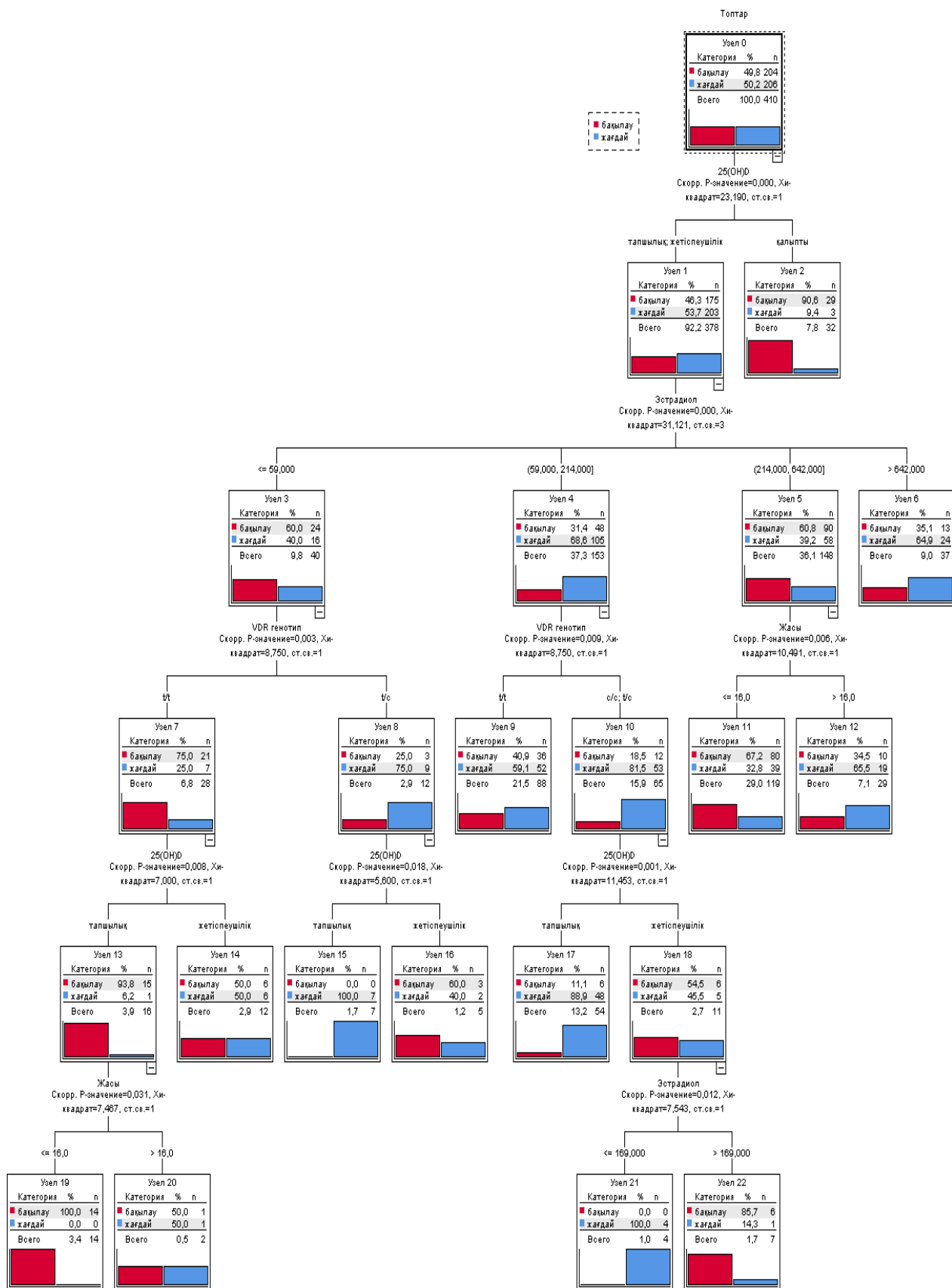
Факторлық белгілер: біздің зерттеуіміздегі пайдаланылған айнымалылар, мысалы: жасөспірім қыз балалардың жасы, қан анализіндегі 25(OH)D және эстрадиол деңгейі, ДСИ, VDR генінің полиморфизмі.

Шешім ағашын құру әдісі бойынша 1 номиналды, тәуелді айнымалы, ал тәуелсіз айнымалыларға 1 категориялық (VDR генінің полиморфизмі) және 4 сандық (жасы, 25(OH)D, эстрадиол, ДСИ).

Осы көрсеткіштер арасында мәнді айырмашылықпен ($p=0,000$) D дәруменінің жетіспеушілік және тапшылық деңгейі анықталған қыз балалар БД 53,7% арттырады, яғни жағдай тобына түсуіне әкеледі. Ал келесі D дәруменінің қалыпты деңгейі анықталған қыз балалар арасында жағдай тобында тек 9,4 % кездесті.

Келесі көрсеткіш жас шамасы бойынша жағдай тобына яғни БД-ның ықтималдылығы ≤ 16 жас 32,8% арттырса, ал >16 жас 65,5% -ға жоғарылауымен

көрінді ($p=0,006$). Осы анықталған құбылыс әрине етеккір циклы кезіндегі эстрадиол гормонының 214,0 – 642,0 пмоль/л түзілуімен ерекше байланысты.



Сурет 13 - Біріншілік дисменорея ықтималдылық қаупінің шешім ағашы

Біз CHAID әдісін қолдана отырып, қауіп факторларына байланысты БД ықтималдығын анықтау үшін шешім ағашы құрылды, соның нәтижесінде келесі модель алынды (сурет 12).

Алынған шешім ағашында 5 терминал түйіні байқалды, олардың сипаттамалары 22-кестеде келтірілген.

Кесте 22 - Шешім ағашының терминал түйіндерінің сипаттамасы

Түйіндер үшін пайда						
Түйіндер			Сипаттамалары		Жауап	Индекс
N	Пайызы		N	Пайызы		
15	7	1,7%	7	3,4%	100,0%	199,0%
21	4	1,0%	4	1,9%	100,0%	199,0%
17	54	13,2%	48	23,3%	88,9%	176,9%
12	29	7,1%	19	9,2%	65,5%	130,4%
6	37	9,0%	24	11,7%	64,9%	129,1%
9	88	21,5%	52	25,2%	59,1%	117,6%
14	12	2,9%	6	2,9%	50,0%	99,5%
20	2	0,5%	1	0,5%	50,0%	99,5%
16	5	1,2%	2	1,0%	40,0%	79,6%
11	119	29,0%	39	18,9%	32,8%	65,2%
22	7	1,7%	1	0,5%	14,3%	28,4%
2	32	7,8%	3	1,5%	9,4%	18,7%
19	14	3,4%	0	0,0%	0,0%	0,0%

Ескерту - Түйін нөмірі – ағаш диаграммасында түйінді табу үшін пайдаланылады
Түйін, N – бақылау бірліктерінің саны
Түйін, % – Бастапқы үлгідегі осы түйіндегі адамдардың пайызы
Пайда, N – мақсатты санатқа жататын берілген түйіндегі бақылау бірліктерінің саны
Пайда, % – Үлгідегі мақсатты санаттың жалпы көлемінен берілген түйін үшін мақсатты санаттағы бақылаулардың пайызы
Жауап – түйіндегі бақылаулардың жалпы санынан берілген түйін үшін мақсатты санаттағы бақылаулардың пайызы
Индекс – түйіндегі жауаптың жалпы үлгідегі жауапқа қатынасы. Берілген түйіндегі мақсатты мән жоғары (>100%) немесе төмен (<100%) тәуекел екенін анықтайды

Кесте 23 - Шешім ағашының терминал түйіндерінің қаупін бағалау

Қауіп			
бағалау		Стандартты кате	
0,285		0,022	
Жіктелісі			
Топтар	Болжалды		
	бақылау	Жағдай	Дұрыс пайыз
Бақылау	132	72	64,7%
Жағдай	45	161	78,2%
Жалпы пайыздық үлес	43,2%	56,8%	71,5%

Алынған модельдің сезімталдығы 78,2%, ерекшелігі – 64,7% құрады. Тәуелді айнымалының дұрыс болжанған мәндерінің жалпы пайызы - 71,5%.

Жалпы, осы зерттеуде барлық деңгейлердің максималды саны - 5, ата-ана түйініндегі бақылаулардың ең аз саны - 2 болды, еншілес түйіндегі бақылаулардың ең аз саны 1-ге тең болды. Нәтижесінде түйіндер саны – 23 құрады, соңғы түйіндер саны - 13, ал терендігі бойынша – 5 болды.

Жалпы алғанда 13 түйіннің ішінде 3 мәнді түйін біріншілік дисменореямен байланысты болды яғни 15-ші, 21-ші және 17-ші түйіндерде. 15-ші түйін бойынша алынған нәтиже D дәруменінің тапшылық деңгейі VDR генінің полиморфизмі T/C генотипінің жиілігіне байланысты БД тобына 100% шалдықтырады (p=0,018).

21-ші түйін бойынша эстрадиол деңгейінің $\leq 169,0$ болуы D дәруменінің жетіспеушілік деңгейіне байланысты БД-ның болу мүмкіндігін 100%-ға арттырады (p= 0,012). 17-ші түйінде D дәруменінің тапшылық деңгейін VDR генінің полиморфизміне ұшыраған T/C және C/C генотиптерінің жиілігіне байланысты қыз балалар арасында БД ықтималдылығын 88,9% арттырады (p=0,001).

2 ЗЕРТТЕУ НӘТИЖЕЛЕРІН ТАЛҚЫЛАУ

Жасөспірімдік кезең репродуктивті денсаулықтың дұрыс қалыптасуына аса маңызды өмірлік кезеңі болып табылады.

Дүниежүзілік денсаулық сақтау ұйымының (ДДҰ) анықтамасы бойынша репродуктивті денсаулық – өмірдің барлық кезеңдерінде ұрпақты болу жүйесімен байланысты барлық салалардағы физикалық, психикалық және әлеуметтік салауаттылық жағдайы бойынша қарастырамыз.

Маңызды дәрумендер мен минералдардың жетіспеушілігі сияқты қоршаған ортадағы факторлары жасөспірім қыз балалардың репродуктивті денсаулығына үлкен әсер етеді. Кейбір дәрумендердің жетіспеушілігі функционалды ғана емес, сонымен қатар органикалық бұзылыстарды тудырады.

Біріншілік дисменорея - етеккір кезінде іштің төменгі бөлігіндегі ауырсынумен сипатталатын циклдік патологиялық процесс, сонымен қатар психоэмоционалды және метаболикалық-эндокриндік белгілер кешенімен бірге жүреді. Аурулардың оныншы халықаралық классификациясы (ХАК-10) дисменореяның келесі түрлерін қарастырады: N94.4 - Біріншілік дисменорея, N94.5 - Екіншілік дисменорея, N94.6 - анықталмаған дисменорея.

Негізгі ғылыми зерттеу жұмысы 2021-2023 жылдар аралығында екі бірдей гранттық қаржыландырылған ғылыми-техникалық жобалары аясында AP09563004 «Біріншілік дисменореясы бар жасөспірім қыздардағы сүйек тінінің минералды тығыздығы жағдайы мен метаболизмінің ерекшеліктері» және «Қазақ популяциясындағы біріншілік дисменореясы бар жасөспірім қыздардағы сүйек тінінің минералды тығыздығы жағдайы мен метаболизмінің ерекшеліктері» бір фрагменті ретінде орындалып, толық аяқталған жұмыс. Зерттеу дизайні бойынша Ақтөбе қаласындағы жасөспірім қыз балалар жағдай тобына, яғни біріншілік дисменореясы бар және бақылау тобына, яғни етеккір циклы кезінде ауырсынуы жоқ жасөспірім қыз балалардан құралды.

Жыныстық жетілу кезінде жасөспірім қыз балалардың функционалдық бұзылысы ретінде анықталған біріншілік дисменореямен жүргізу тактикасында, балалар мен жасөспірім гинекологтар арасында елеулі айырмашылықтар мен қайшылықтардың туындауы тек қана біздің емес, сонымен қоса әлем деңгейінде көптеген ғалымдардың жан-жақты жүргізіліп жатқан зерттеулерінен де бұл мәселенің өткір алаңдатушылық тудыратыны анық.

D дәрумені тапшылығы - ішектегі кальцийдің сіңірілуінің төмендеуі екіншілік гиперпаратиреоз дамуына және әсіресе егде жастағы адамдарда сынық қаупін жоғарылатуына әкелуімен сипатталатын жағдай. Адам ағзасына тағам және тағамдық қоспалар арқылы түсетін, сонымен қатар биологиялық күн сәулесінен теріде түзілетін D дәруменінің маңыздылығы, қазіргі таңда қоғам мәселесіне айналып отыр. Қан сарысуындағы кальцитриол деңгейі негізінен байланысты қалқанша маңы безінің бақылауында болатын бүйректегі CYP27B1 белсенділігі паратгормон, сонымен қатар теріс кері байланыспен қатаң реттеледі. Соңғы кальцитриолдың өзінің жоғары концентрациясы арқылы CYP27B1 тежеуімен жабылады және фибробласт өсу факторы 23 (FGF23).

CYP24A1 ферменті (24-гидроксилаза) 25(OH)D және 1,25(OH)₂D биологиялық белсенді емес қосылыстарға айналдырады, метаболиттер организмнен өтпен бірге шығарылады. 24-гидроксилдену процесі 1 α -гидроксилдену арқылы өзара реттеледі. Басқа, кәмелетке толмаған D дәруменінің алмасу жолдары. Мысалы, 3-эпимераза әсерінен, ішінара биологиялық белсенділігі бар метаболиттер.

258 дені сау түрік әйелдер арасында да қазақ популяциясы сияқты, түрік ғалымдарының зерттеу нәтижелері бойынша D дәруменінің тапшылығының таралуы 50,4%-ды құрайтыны анықталды. Бірақ біздің деректеріміз бойынша, D дәрумені тапшылығының жағдайы жоғарырақ болып, 92% құрады.

2018 жылы жарияланған зерттеулер D дәруменінің жетіспеушілігі ауырсынуға әсер ететінін алға тарта отырып, біздің деректеріміз бойынша да осы гипотезаға негіз бар екенін тұжырымға қойып отырмыз. Бірақ бұл гипотезаға қарама-қайшы зерттеулерде бар және ол зерттеулер нәтижесі бойынша D дәрумені деңгейі мен біріншілік дисменорея кезіндегі етеккірдің ауырсынуы арасында байланыс анықталмаған зерттеулер де жарияланып отыр. Бұл гипотезаларды D дәруменінің рецептері VDR генінің біріншілік дисменорея анықталған жасөспірім қыз балалар арасында әлем бойынша алғаш рет, жүргізілген зерттеулер ретінде біздің зерттеуіміздің нәтижесі мен қорытындысы әлем ғалымдары мен дәрігерлері арасында құнды мағлұмат болуы мүмкін.

Жағдай және бақылау топтары арасында физикалық дамуы, D дәрумені, прогестерон мен эстрадиол гормондары бойынша көрсеткіштердің жалпы сипаттамасы және салыстырмалы талдау нәтижесі көрсеткендей орташа жасы жағдай тобында бақылау тобымен салыстырғанда 0,3 жасқа үлкенірек, ал бой ұзындығы керісінше бақылау тобында 1,4см ұзынырақ және дене салмағы жағдай тобында бақылау тобына қарағанда 0,6кг артықтау болуымен ерекшеленді. Осы алынған көрсеткіштер жас шамасы, бой ұзындығы, дене салмағы және дене салмағының индексі бойынша екі топ арасында мәнді айырмашылықтың анықталмағандығы, «Жағдай – бақылау» зерттеуіне сәйкес, жұптастыру (matched case-control study) псевдорандомизация әдісімен нақты толық сәйкестендіру жүргізілгендігінің дәлелі.

Gök Soner және басқа авторлар 2022ж. жариялаған зерттеу нәтижесі бойынша, дені сау адамдармен салыстырғанда дисменорея анықталған зерттеушілерде қан сарысуындағы D дәрумені ($p < 000$) төмен болып, біздің зерттеу нәтижесінің тұжырымымен тұспа- тұс келіп отыр. Сонымен қоса, осы зерттеу барысында «Біріншілік дисменореяның зертханалық және клиникалық ерекшеліктері» жағдай және бақылау топтары арасында жас шамасы, отбасылық жағдайы, салмағы, бой ұзындығы және дене салмағының индексі сияқты демографиялық сипаттамалары бойынша айтарлықтай айырмашылық болған жоқ, мұның өзі біздің зерттеуіміздің нәтижесімен сәйкес келетінін аңғартты [183].

Карацин және басқа авторлар өз зерттеуінде бақылау тобымен салыстырғанда D дәрумені деңгейі жағдай тобындағы зерттелушілерде төмен деп тұжырым жасады [184]. Ал, біздің зерттеуімізде қан сарысуындағы D

дәрумені деңгейі Карацин және Gök S зерттеу нәтижелерімен салыстырғанда төменірек екенін және D дәруменінің тапшылық жағдайы біріншілік дисменореяға шалдығуға 11,6 жоғары екенімен ерекшеленді. Осы тұста D дәруменінің простагландин өндірісін төмендететіні туралы механизмді еске сала кетсек, анықталған D дәруменінің тапшылығы біріншілік дисменорея дамуына екі түрлі жолмен ықпал ететінін ескере отырып, біріншіден, простагландиндердің өндірілуін жоғарылату арқылы, екіншіден, кальцийдің сіңуін төмендетіп, жатыр бұлшықеттерінің шектен тыс жиырылуына әкелуімен түсіндіріледі.

Қазақстанның барлық зерттелген аймақтарындағы 25(OH)D дәруменінің орташа деңгейі анықтамалық шекті мәннен (20 нг/мл) төмен болды. Екі оңтүстік облыста – Алматы және Оңтүстік Қазақстан облыстарында 25(OH)D дәруменінің орташа деңгейі сәйкесінше 18,0 (12,00; 24,00) нг/мл және 16,0 (11,00; 22,00) нг/мл болды [185].

Біріншілік дисменореяны анықтау барысында визуалды аналогтық шкала балдық көрсеткішін анықтағанымыздай, бақылау тобында зерттелуші қыз балалар арасында ауырсынуы жоқ қыз балалар ауырсыну дәрежесін 0 – балмен белгілеген, сәйкесінше жағдай тобында 0-ден жоғары, 10-нан төмен ауырсыну дәрежесін белгілеген біріншілік дисменореясы бар қыз балалардың орташа ауырсыну дәрежесі 7 баллмен сипатталды. Дегенмен, зерттеу барысында біріншілік дисменореясы бар жағдай тобына 10 – балмен анықталған қыз балалар жоқ. Крон ауруымен ауыратын әйелдердегі дисменорея кезінде «Жағдай-бақылау» зерттеу дизайні бойынша ауырсыну көрсеткіштерінің айырмашылығы анықталды және біздің зерттеу нәтижемізбен тұспа тұс келді. Көптеген зерттеулердің нәтижесіне сүйенетін болсақ, біріншілік дисменорея және антропометриялық өлшемдер (дене салмағы, бойы, дене салмағының индексі) арасында маңызды байланыс жоқ екенін растап отыр.

Рафик және басқа ғалымдар, 18-25 жас аралығындағы қыздардың салмағы аз ($ДСИ < 18,5$) қыздарда артық салмағы бар студенттермен салыстырғанда ($ДСИ > 30$ кг/см³) біріншілік дисменореяның ауырсыну синдромы айтарлықтай жоғары екені анықталды. Бұл зерттеушілердің және біздің тұжырымыз бойынша басқа да мынадай факторларға географиялық орналасуы, жасы, тамақтану әдеттері және стрессті басқарудағы қалыптасқан әдеттер сияқты факторларға байланысты болуы мүмкін деп болжаймыз [186].

Етеккір циклының ең алғаш келген жасы менархе жасының кеш болуы қалыпты жағдай болып табылмайтындығын ескере отырып, өз қыздарымыз арасында менархе жасын анықтауға өте мән берілді. Біздің жағдайымызда екі топ арасында да жасөспірім қыз балалардың менархе жасы 11 жасқа сәйкес келді және менархе жасы 11 болған қыз балалар саны $n=109/108$ (52,9%) және менархе жасы 12 болған қыз балалар саны $n=97/96$ (47,1%) біркелкі болды, әрине мәнді айырмашылық жоқ ($p = 0,537$).

Біріншілік дисменореямен байланысты басқа қауіп факторлары қыз балалардың етеккір қалыптасу кезіндегі жасы мен менархе жасы неғұрлым кеш және өскен сайын, соғұрлым біріншілік дисменореяның пайда болу

ықтималдығы да артқаны байқалды. Ал кейбір зерттеу нәтижелері кеш менархе анықталған жасөспірім қыз балаларда біріншілік дисменорея қаупі төмендейді делінген.

Жасөспірім қыздарға жүргізілген бірнеше алдыңғы зерттеулер, сондай-ақ біріншілік дисменореяның ең жоғары таралуы жасөспірім қыз балалардың ерте және кеш жастағы етеккірдің басталуы біріншілік дисменорея синдромдарының жоғарылауымен, визуалды аналогтық шкаламен етеккірдің ауырсынуы жоғары бал болуы да байланысты екенін көрсетіп отыр [187, 188].

Дисменорея өмір сапасына теріс әсер ететіні туралы жаңа мета-анализ мәліметі салмақ артуымен біріншілік дисменорея қаупінің жоғары болатындығымен көрсетті. Келесі зерттеулер ДСИ >27,5 болған әйелдерде бақылау тобымен салыстырғанда дисменорея қаупінің айтарлықтай жоғарылайтынын анықтады.

Оған қоса, дене салмағы аз және семіздікке шалдыққан адамдарда дисменореяның жоғарылауы байқалды. Біріншілік дисменореяға және оның ДСИ қатысына қатысты алдыңғы зерттеу нәтижелері сәйкес емес. Өскелең ұрпақтың өмір сүру деңгейі мен ауруларды ерте емдеу Қазақстан Республикасындағы шешуші мақсат болып табылады [189].

Дисменореяға шалдыққан қыз балалардың АҚШ-та 200 миллиард доллар, ал Жапонияда жылына 4,2 миллион доллар экономикалық ауыртпалықтың үкіметке түскенін аңғартады [190].

Зерттеу міндеттеріне сәйкес, етеккір циклының фолликулярлы фазасында эстрадиол гормонын және лютеинды фазасында прогестерон гормондарының жағдайы қан анализінде көрсетілген шамалар қалыпты шегінде табылды, жағдай тобында эстрадиол гормонының деңгейі бақылау тобындағы медианасымен салыстырғанда 74 пмоль/л жоғары болды. Салыстыру барысында жағдай тобында төмендеп, статистикалық мәнді айырмашылықты көрсетті. Бақылау тобындағы қыз балалардың эстрадиол гормоны деңгейінің жоғары болуы, ал жағдай тобында төмен болуы біріншілік дисменореяның ауырлығына байланысты екені бағаланды.

Зерттелген қыз балалардың прогестерон гормонының қан сарысуындағы медианасы екі топ арасында айқын айырмашылықсыз және референстік мәнге ие. Соның өзінде жағдай тобындағы жасөспірім қыз балалардың қан сарысуындағы прогестерон гормонының деңгейі бақылау тобына қарағанда 0,1 нмоль/л төмен болды.

Қытай ғалымдары өз зерттеу нәтижелері бойынша эстроген деңгейі бақылау тобына қарағанда жағдай тобында айтарлықтай жоғары болғанын алға тартады, бұл механизм жатыр эндометриясындағы прогестеронның көп мөлшердегі синтезі де эстроген гормонының айтарлықтай жоғарылауымен байланысты болуы мүмкін екенін көрсетті [191].

Эстрадиол гормонының деңгейінің простагландин синтезімен шығарылуына жанама түрде ықпал етуі нәтижесінде жатырдың жиырылуы мен жатырдың ишемиясы немесе ангиоспазм пайда болуы да дисменореяны тудыруы мүмкін. Эстроген деңгейі жатырдың шамадан тыс жиырылуына ықпал

етеді және етеккір кезіндегі ауырсынуға алып келеді. Басқа да 1995 жылы жүргізген зерттеу нәтижелері бойынша, керісінше эстроген деңгейі дисменореямен оң байланыс бар екенін көрсетті. Простагландиндер антагонистер болып табылған соң, жатырдың функциональды қабатының спазмын прогестерон кері механизм арқылы әсер етеді деген тұжырымда. Мұндай антагонизм, сонымен қатар окситоцин, вазопрессин және эндогендік опиоидты пептидтер сияқты басқа гормондардың синтезі мен шығарылуына әсер ету арқылы дисменорея кезінде ауырсыну синдромын осындай жанама жолмен тудыруы мүмкін екенін көрсетеді [192].

Біздің зерттеу нәтижеміз бойынша, біріншілік дисменореяға прогестерон гормоны әсер еткен жоқ, бірақ D дәрумені мен эстрадиол гормоны арасында корреляциялық байланыс табылмағанымен $r=0,09$, $p<0,05$, ал 25(OH)D деңгейі мен прогестерон арасында оң әлсіз корреляциялық байланыс анықталды $r=0,15$, $p<0,001$. Бұл, өз кезегінде 25(OH)D дәруменінің деңгейі тапшылық немесе жеткіліксіздік деңгейінен жоғарылаған сайын, етеккір циклының фазасына сәйкес қан саруысындағы прогестерон гормонының соғырлым көп өндірілуіне әкеледі деп тұжырымдап отырмыз. Жалпы зерттеуге алынған барлық жасөспірім қыз балалардың 25(OH)D дәрумені шамасы жалпы организмдегі D дәруменінің тапшылығын <20 нг/мл) көрсетті. Келесі жағдай және бақылау топтары арасында жасөспірім қыз балалардың D дәруменінің деңгейі бойынша айқын айырмашылық анықталды $p=0,0004$, яғни D дәруменінің деңгейі жағдай тобына қарағанда, бақылау тобында жоғары болды. Ауызша контрацептивтердің дисменореяны емдеудегі тиімділігі туралы деректер аз, ал әйелдердің 50% олардың жанама әсерлеріне байланысты дисменореяны емдеу үшін тағайындалған ауызша контрацептивтерді пайдаланылғаны белгілі болды. Карациннің жүргізген зерттеуінде ауыр дисменорея мен теріс корреляция анықталған. Оған қоса, Кусиксеран және соавторларымен, плацебо қабылдаған тобымен салыстырғанда, ішу арқылы қабылданатын холекальциферолдың бір дозасын қабылдағаннан кейін етеккір кезіндегі ауырсынудың айтарлықтай төмендегені анықталады [193].

Біріншілік дисменорея анықталған жасөспірім қыз балалар ішінде D дәрумені – бір жағынан метаболит, ал екінші жағынан реттеуші гормон, сондықтан оның мәндерінің шегі өте маңызды. 25(OH)D дәрумені көрсеткіші бойынша ағзадағы деңгейіне байланысты – қалыпты, жеткіліксіздік және тапшылық жағдайы болып жіктелді. Өз зерттеу жұмысымызда бақылау тобындағы жасөспірім қыз балалар арасында D дәрумені деңгейінің әрбір дәрежесінде бой ұзындығы бойынша айқын айырмашылық анықталған жоқ, ал жағдай тобында бақылау тобының нәтижесімен бірдей болды.

Жасөспірімдердің денсаулығын сақтау жөніндегі Американдық, Ұлыбританиялық және Европалық акушер-гинекологтар ассоциациясы мен олардың протоколдарында D дәрумені тапшылығын медикаментозды коррекциялау науқастардың ауырсыну синдромын төмендетенін айтады. Ал біздің емдеу протоколында нәтижелерді талдау негізінде D дәрумені деңгейін диагностикалау енгізілмегендіктен, «30» маусым 2020ж №109 бұйрыққа

қосымша диагностикалық әдіс ретінде 25-ОН D дәруменін анықтау критерийі бола алады деп сенеміз.

Корреляциялық талдау нәтижесінде D дәрумені деңгейімен ВАШ арасында теріс күшті корреляциялық байланыс анықталды $r = -0,9$, $p < 0,0001$, яғни D дәруменінің деңгейі төмендеген сайын визуалды аналогтық шкаланың жоғарылауына, етеккір циклы кезіндегі ауырсыну синдромының күшеюімен байланысты.

Иран ғалымдарының 2023ж. жарияланған зерттеуі бойынша, D дәруменін тағайындағаннан кейін бір және екі ай өткеннен кейін біріншілік дисменореяның ВАШ бойынша орташа баллы мен ауырлығының, сонымен қатар эксперименттік топтағы мефенам қышқылын тұтынған бақылау тобындағы зерттеушілерге қарағанда статистикалық тұрғыдан төмен екендігі анықталды. Сонымен қатар, зерттеу нәтижелері бойынша бір айдан кейін жағдай топта қан сарысуындағы 25(ОН)D деңгейі айтарлықтай жоғарылағаны да, біздің зерттеуіміз бойынша ВАШ пен D дәрумені арасында байланыс бар екенін және тұжырымымыз бір бағытта екеніне бағыттап отыр [194].

VDR генінің әрбір генотипіне сәйкес T/T генотипі кездескен қыз балалар саны C/C генотипімен салыстырғанда 9,9 есе жиі кездесті. Жағдай тобындағы D дәруменінің тапшылық деңгейі бойынша VDR генінің T/C және C/C генотиптері де жиірек кездесті. Ал T/T генотипінің D дәруменінің тапшылық деңгейіне қарағанда, қалыпты деңгейінде жиірек кездесті. VDR генінде геннің кодтаушы және кодталмаған бөліктерінде орналасқан бірнеше SNP: rs7975232 (Aра I) және rs1544410 (Bsm I) SNP екеуі де геннің 8-интроннан 3' трансляцияланбаған аймаққа дейінгі аймағында табылғанымен, 9-экзонның 352-кодонындағы мутация rs731236 (Taq I) полиморфині біздің зерттеу нәтижелерімен байланысты. Сонымен қатар, генетикалық вариация rs2228570 (ФокI), 2-экзонда 5' бөлігінде орналасқан бастапқы кодон полиморфизмі ретінде қарастырылды [195, 196].

VDR генінің генотиптеріндегі D дәруменінің деңгейі бойынша бақылау тобында T/T қалыпты генотипінде $38,4 \pm 6,5$, ал жағдай топта $43,5 \pm 3,6$ нг/мл, T/C гетерозиготалы генотипі бақылау тобында $24,2 \pm 3,1$, жағдай тобының $23,6 \pm 2,7$ нг/мл ($p < 0,05$). C/C гомозиготалы полиморфизмі жағдай тобында $12,7 \pm 3,7$; бақылау тобында $13,4 \pm 3,2$ нг/мл ($p = 0,00078$) болуымен ерекшеленді.

Логистикалық регрессионды талдау моделі тәуелсіз көрсеткіш біріншілік дисменореяның ықтималдылық қаупіне тәуелді D дәруменінің жеткіліксіздік деңгейі бойынша қатынас мүмкіндігін (OR) 10,1 (95% СИ: 2,869 - 35,665), ал тапшылық деңгейі бойынша қатынас мүмкіндігін (OR) 11,6 (95% СИ: 3,447-38,839) жоғарылатады. Осы логистикалық регрессия моделіндегі жалған R^2 Нэйджелкерк коэффициентінің мәні 0,84 тең болуы, біріншілік дисменореяны болжауға мүмкіндік беріп отыр. Кокса және Снелла коэффициенттерінің кемшілігі бар, бірлік теориялық тұрғыдан қолжетімсіз. Сондықтан R^2 Нэйджелкерк мәнін қолдану, қанағаттанарлық модельді одан әрі практикалық пайдалану үшін Нэйджелкерк мәні $R^2 0,5$ болғаны дұрыс, біздің жағдайымызда зерттелетін үдерістің дисперсия бөлігі тәуелсіз айнымалылар арқылы модельге

енгізілсе, жалпы дисперсияның 50-пайыздан астамы енгізілгенімен түсіндірілетінін көрсетеді [182,с. 8]. Алынған модель дұрыс ықтималдығын анықтайтын болжамды сапа көрсеткіші болып саналады және тікелей біріншілік дисменореяны болжауға арналған D дәруменінің жеткіліксіздігіне негізделеді.

Логистикалық регрессиялық талдау айнымалы гипертензияның D дәруменінің күйіне айтарлықтай байланысты екенін көрсетті ($p = 0,031$). Атап айтқанда, 25(OH) D3 дәруменінің деңгейі 10 нг/мл-ден төмен (тапшылық) жүкті әйелдерде қалыпты 25(OH) D3 дәрумені деңгейі (30-80 нг/мл) бар әйелдермен салыстырғанда гипертонияның даму қаупі жоғары болды. Атап айтқанда, Odds Ratio есептеуі D дәруменінің тапшылығы жүктілік кезіндегі гипертензия қаупінің шамамен үш есе артуымен байланысты екенін көрсетті (OR = 2,71; CI 95% 1,02-7,2; $p = 0,04$). Керісінше, қалыпты D дәруменінің күйі GH дамуына қарсы қорғаныс болды (OR = 0,4; 95% CI = 0,22-0,95; $p = 0,037$). GH (GH тобы) және нормадан жоғары жүкті әйелдер (CTR тобы) бар әйелдер арасында VDR Fok I (rs2228570) SNP таралуының скринингі генотип жиілігі GH тобында да Харди-Вайнберг тепе-теңдігінен (HWE) алынған кұтулерге сәйкес келетінін көрсетті. хи-квадрат: 3,54, $p > 0,05$) және CTR тобы (хи-квадрат: 1,46, $p > 0,05$).

Генотиптеу нәтижесінде біріншілік дисменореясы анықталған жасөспірім қыз балаларда T аллелі 35,9% ($n=295$), бақылау тобына 41,3% ($n=338$) қарағанда 1,1есе төмен анықталды. Келесі, C аллелі жағдай тобында 14,3% ($n=117$), бақылау тобымен салыстырғанда 1,6 есе аз 8,5% ($n=70$) анықталды. Дегенмен, қаупі бар C аллелі жағдай тобында көбірек байқалды. Әрі қарай, VDR rs731236 генінің T/T генотипі жағдай тобында 43% ($n=107$), ал бақылау тобында 57% ($n=141$); T/C генотипі жағдай тобында 59% ($n=81$), ал бақылау тобында 41% ($n=56$); C/C гомозиготалы генотипі жағдай тобында 72% ($n=18$), бақылау тобында 28% ($n=7$) анықталды.

Бақылау тобындағы қалыпты T/T генотипіндегі D дәруменінің деңгейі $43,5 \pm 3,6$, жағдай топта $38,4 \pm 6,5$ нг/мл және екі зерттеу тобы арасында айқын айырмашылық анықталды ($p=0,003$). Бақылау тобында D дәруменінің деңгейі T/C гетерозиготалы генотипінде $24,2 \pm 3,1$; жағдай тобымен салыстыруда $23,6 \pm 2,7$ нг/мл айырмашылық мәнді болды ($p=0,01$). Жағдай тобында C/C гомозиготалы полиморфизмі $12,7 \pm 3,7$, бақылау тобында $13,4 \pm 3,2$ нг/мл, $p=0,9$.

Тұқым қуалаушылықтың мультипликативті моделі Харди-Вайнберг тепе-теңдік шарттары жағдайлар мен басқару элементтері үшін орындалып, Хи-квадрат статистикасы әрбір ұяшық үшін кемінде бес бақылау, одан аз болуы дұрыс емес нәтижелерге әкелуі мүмкін, бұл жағдайда сіз Фишердің нақты тестін немесе Монте-Карло әдісін қолданатын хи-квадрат статистикасын есептелді. Маңыздылық деңгейі «0» мәні $p < 10^{-10}$, χ^2 және p нақты мәндері берілді.

Бұл модель барысында T аллелі жағдай тобында 0,716, ал бақылау тобында 0,828 95% СИ (0,37-0,73) және C аллелі жағдай тобында 0,284, ал бақылау тобында 0,172 95% СИ (1,37-2,68) ($p=0,0001$).

SNP адам популяциясында жиілігі 1%-дан асатын бірнеше формада пайда болуы мүмкін табиғи реттілік нұсқаларын білдіретіні мойындалды. Соған қарамастан генотип те, аллель жиілігі де әртүрлі этникалық топтар арасында әртүрлі болуы мүмкін, ортақ ата-тегі бар популяциялар арасында азды-көпті біртекті болып табылады немесе әртүрлі филогеографиялық шығу тегі [40, с. 5]. Гендік зерттеуде rs7975232 (Ara I) SNP аллельді T тасымалдау жылдамдығы 85,0% болды, ал басқа зерттеулер келесі тасымалдау жылдамдығын көрсетеді: 80,9%, 66,1% және 58%. Rs1544410 үшін (BsmI) SNP, аллель A тасымалдау жылдамдығы 57,5%, ал басқа популяциялар үшін 40,1% - 67% болды. Баламалы түрде, rs2228570 (Fok I) SNP аллелі C қатысушыларының 87,5% -ы басқа популяциялар үшін байқалғанға дерлік ұқсас болды: 88,3% және 76,3%. Сол сияқты, rs731236 (Taq I) SNP үшін аллель C тасымалдаушыларының жиілігі (53,8%) әртүрлі популяциялар жиілігімен салыстырмалы болды: 63,4%, 51,7% және 41,2%. Демек, әрбір SNP-нің мутацияланған аллельдерінде байқалатын жоғары жиілік басқа популяциялармен салыстыруға болатынын, бірақ осы зерттелетін популяцияда CP үшін қауіп төндірмейтінін ескере отырып, бұл SNP-тердің функционалдығы мен олардың себепші рөлі ауруға сезімталдықты модуляциялау үшін демографиялық, қоршаған орта және бактериялық патогендер сияқты басқа факторлармен ықтимал өзара әрекеттесуді қамтуы мүмкін [183, с. 7].

Біріншісіне сәйкес, бұл зерттеу ауру күйі бар төрт VDR SNP арасындағы тәуелсіз байланысты растай алмағанымен, әрбір SNP арасында адамның жасына қатысты синергетикалық өзара әрекеттесу әсері айтарлықтай анықталды. Бұл нәтиже периодонтальды зақымданудың қартаюдың жиынтық сипаттамалары CP-ге VDR SNP әсерін өзгертуші маңызды факторлар болып табылатынын көрсетеді. Бұл биологиялық өзара әрекеттесу туралы ештеңе белгілі болмаса да, бірнеше басылымдар салыстыру негізін құруға болады [143, с. 14].

CP-дегі қартаю және генетикалық факторлар арасындағы синергетикалық тәуекел үлгілері мойындалды. Қартаю ауыз қуысы тіндеріндегі гистологиялық және клиникалық өзгерістермен, соның ішінде эпителийдің жұқаруымен және қызыл иектің эпителий және дәнекер тінінің құрамдас бөліктерінде болатын өзгерістерге байланысты кератинизацияның төмендеуімен байланысты болды [143, с. 65].

Сол сияқты, қартаю сүйектің қайта құрылуы мен метаболизмінің сақталуын өзгертетіні белгілі, бұл сүйек матрицасының резорбциясының жоғарылауына әкеледі [49, с. 5].

Сонымен қатар, адаптивті иммундық жүйенің төмендеуі де, егде жастағы адамдардың туа біткен иммундық жүйе жолдарының жоғарылауы да созылмалы қабынуға әкелуі мүмкін екендігі белгілі болды [51, с. 6].

Тұтастай алғанда, бұл деректер жеке генетикалық бейімділікпен бірге уақыт өте келе периодонт тіндерінің тұтастығына молекулярлық, жасушалық, құрылымдық және функционалдық зиянды қиындықтардың жиналуы субгингивальды бактериялық колонизацияға бейімділікті арттырады және егде жастағы адамдарда СП қаупінің жоғарылауына әкелуі мүмкін екенін көрсетеді

[191,с. 6].

Бұл тұжырымды растау және әртүрлі генетикалық нұсқаларды қосудан басқа осы өзара әрекеттесулерге жауапты негізгі механизмдерге қосымша зерттеулер олардың функционалдық салдарын бөлу және олардың СР-дегі ықтимал себепші рөлін бағалау үшін қажет 2018 жылы жүргізілген зерттеу нәтижелері бойынша сүйек тінінің минералдануы мен метаболизмінің бұзылыстары этникалық және VDR генінің молекулалық маркерлерінің белгілі бір полиморфты генотиптерінің болуына байланысты, ал ТТ генотипінің қалыпты нұсқасы болып табылады деген қорытындыға келді. гендік полиморфизм, бұл азиялық этникалық топтың жасөспірімдерінде славян этникалық топтағы құрдастарымен салыстырғанда 25-ОН D дәрумені айтарлықтай төмен болды. СС генотипі азиялық жасөспірімдерде 25-ОН витаминінің мазмұнына теріс маркер болып табылады [195,с. 8].

Ғалымдардың балалар мен жасөспірімдердегі нәтижелері бойынша VDR генінің аллель жиіліктерінің таралуы Козлов және т.б. FokI және BsmI аллельдері үшін VDR генотиптерінің жиілігін зерттеген және біздің генетикалық нәтижелеріміз бойынша ТаqI полиморфизмінің СС генотипіне (тиісінше 28 және 13%) қарағанда Ресей популяциясында ТТ генотипінің тасымалдаушылары көп екенін анықтаған, Т/Т генотипі С/ генотипінен де жоғары болды [190,с. 4].

Сондай-ақ, ұқсас нәтижелер Сауд Арабиясындағы 202 жасөспірім баланы зерттеуде де алынды. Біріншілік дисменорея мен қабыну арасындағы байланыстың патофизиологиялық механизмдерінің негізінде VDR геніндегі полиморфизм және цитокиндік өзгерістер жатыр. Бүгінгі күні бұл біріншілік дисменореясы бар жасөспірім қыздардағы қан сарысуындағы D дәрумені деңгейлерінің топтары арасындағы және VDR гендік полиморфизмдері бойынша өзара байланысты зерттеуге арналған алғашқы зерттеу. ТС және СС генотиптері үшін жағдай тобында D витаминінің төмендеуі мен VDR арасындағы байланыс байқалды. VDR-мен басқа байланыстар жапон ғалымдарының BMI мен VDR арасындағы зерттеуінде расталған. Қорытындылай келе, VDR және БД арасында байланыс бар, бірақ нәтижелерді тексеру үшін үлкенірек үлгі өлшемі бар қосымша зерттеулер қажет. VDR генінің функцияларын және онымен байланысты механизмдерді жасөспірімдерде зерттеу керек, өйткені халықаралық деректер қорынан алынған нәтижелер өте тапшы және қарама-қайшы.

Соңғы онжылдықтағы шолу мәліметтері бүкіл халықтың денсаулығындағы айқын қолайсыз тенденциялармен қатар, жасөспірім қыз балалар арасындағы маңызды өзгерістердің байқалғанын көрсетеді. Зерттеушілердің пікірінше, жасөспірімдер арасында жағымсыз динамиканың тұрақтылығы сақталып отыр, өйткені бұл көп жағдайда қолайсыз экологиялық жағдайлармен, теңгерімсіз физикалық жүктемемен, созылмалы стресс және халықтың өз денсаулығына қатысты сауатсыздығы тәрізді түрлі факторлармен байланысты. Сонымен қатар, экономикалық жағдайдың да маңызы зор.

Дисменорея етеккір кезіндегі шағымдардың, әсіресе жасөспірім шақтағы жиі симптомдардың бірі болып саналады. Таралу көрсеткіштері 17-24 жас аралығындағы ерте репродуктивті кезең арасында 67% -дан 90% -ға дейін ауытқиды. V-ші Дүниежүзілік денсаулық сақтау ұйымының (ДДҰ) 2006 жылы жүргізген жүйелі шолуында репродуктивті жастағы әйелдердегі етеккір циклы ауырсынуының таралуы 17%-ден 81%-ге дейін, сонымен қатар ауыр дисменорея тек 12-14% -да ғана анықталды [4,с. 5].

Физиология мектебінің ғалымдары (Оңтүстің Африка, 2015ж) жасөспірім қыз балалардың дисменореялық ауыр ағымын емдеп қана қоймай, дамуының алдын алуға болатынын ескере отырып, дисменореяның кең ауқымды көпфакторлы әсерін көрсете отырып қажетті болашақ зерттеулерге және зерттеушілердің жаңа бағыттағы зерттеулермен айналысуына ұсыныс беріп отыр [6,с. 8].

Бұл тақырыптың өзектілігі 2022 жылдан бастап ҚР ДСМ қыз балалар мен жасөспірімдердің ұрпақты болу денсаулығын қорғау бойынша жаңа жобаларға бастамашылық жасағандықтан басталды.

Қазақстан Республикасында мұндай зерттеулер бірен-саран жүргізілген. Сондықтан осы тақырыпты зерттеу қажеттілігі жасөспірім қыз балалардың арасында туындап отыр.

Генотиптеу нәтижесінде біріншілік дисменореясы бар жасөспірім қыз балаларда, бақылау тобындағы жасөспірім қыз балаларға қарағанда да С аллелінің Т аллеліне қарағанда жиі кездесетінін анықтадық. Ал бақылау тобында керісінше мутацияға ұшырамаған Т аллелінің жиірек кездесетіні анықталды. С аллелінің болуы бақылау тобында болу мүмкіндігі 2,54 есе артады. Сонымен қатар, бақылау тобындағылармен салыстырғанда жағдай тобында ТС генотипі бар жасөспірім қыз балалар жиі кездеседі де және ТС генотипіне ие болу мүмкіндігі де сау жасөспірімдермен салыстырғанда 2,33 есе жоғары, ал жағдай тобына түсу мүмкіндігін СС генотип 3,62 есе жоғары болды. Дегенмен, ТТ генотиптеріне ие болу мүмкіндігіне қатысты статистикалық маңызды айырмашылықтар болған жоқ. Алдын ала болғанына қарамастан, бұл тұжырымдар перспективалы және үлкен популяцияда репликацияны зерттеуге лайық. Тұтастай алғанда, олар жүктілік кезінде ерте жүктіліктен бастап D дәруменін толықтыруды ұсыну керек және жүкті әйелдердің VDR полиморфизмі үшін генотипі D витаминін толықтырудың арнайы стратегиясы үшін пайдалы болуы мүмкін деп болжайды.

D дәруменінің тапшылығы жастарда көбірек анықталды. Сонымен қатар G/T генотипінің полиморфизмі rs7041 D дәруменінің тапшылығы дәңгейімен байланыс анықталды. Екі зерттеу когорты арасындағы үш кіші топтағы 25(OH) D3 дәрумені концентрацияларын салыстыру кезінде айтарлықтай айырмашылықтар табылмады. Мутацияланған F аллелі GH және CTR топтарында да жабайы типті аллельге қарағанда жиірек болды (GH 0,659 қарсы 0,341, CTR 0,645 қарсы 0,355) және гетерозиготалы күйге қарағанда гомозиготада көбірек ұсынылған. Шынында да, FF генотипінің жиілігі GH тобында CTR тобына қарағанда жоғары болды (47,4% қарсы 44,9%), бірақ

статистикалық маңызды айырмашылықтар байқалған жоқ. Гомозиготалы жабайы типтегі ff және гетерозиготалы fF генотиптері екі топта да ұқсас жиіліктерді көрсетті (ff: GH 15,5% және CTR 15,9%; fF: GH 37,1% және CTR 39,2%). VDR Bsm I (rs1544410) үшін GH және CTR жүкті әйелдерді генотиптеу арқылы алынған нәтижелер HWE-мен екі популяциядағы генотиптің таралуының сәйкестігін көрсетті (GH chi-квадрат: 1,748, $p > 0,05$; CTR хи-квадрат: 0,344, $p > 0,05$). Жабайы типтегі b аллельі GH тобында (0,52-ге қарсы 0,48) және CTR тобында (0,58-ге қарсы 0,42) B мутацияланған аллельге қарағанда жиірек болды және гетерозиготалы күйде басым болды. Атап айтқанда, CTR тобында гомозиготалы жабайы типті bb генотипі пациенттерге қарағанда жиірек болды (31,9% қарсы 24,1%). Оның орнына, bB және BB мутацияланған генотиптері CTR әйелдерге қарағанда GH жүкті әйелдерде жиірек болды (bB : 56,1% қарсы 52,2%; BB: 19,8% қарсы 15,9%). Дегенмен, барлық генотиптік жиіліктерге қатысты екі топ арасында статистикалық маңызды айырмашылықтар табылмады.

Fok I f аллельінің немесе Bsm I B аллельінің немесе екеуінің болуымен байланысты VDR сигнал беру тиімділігінің хабарланған төмендеуін ескере отырып, біз осы VDR полиморфты аллельдерінің комбинациясы ретінде қарастыруға болатынын бағалауды мақсат еттік. ЖГ дамуының қауіп факторы.

D (VDR) дәруменінің рецепторлары D дәруменінің биологиялық әсерінің негізгі медиаторы болып табылады, адам ағзасының барлық тіндерінде ұсынылған және 2700-ден астам ген-нысанасы бар. Осыдан келіп негізгі қорытынды - организмнің барлық клеткаларының функциялары D витаминінсіз мүмкін емес, D витамині рецепторының экспрессиясы, оның генетикалық полиморфизмі әртүрлі популяциялардағы вариабельділігімен ерекшеленеді, сондай-ақ жас пен жынысқа байланысты. Полиморфизм сүйектің минералдық тығыздығы, қант диабеті, артериялық гипертензия, астма, периодонтит, шашыраңқы склероз қатері, қатерлі ісік түзілімдерімен байланысты [198-202].

VDR геномдық әрекеттердің кең спектрін модульдейді (сүйек тінінің метаболизмі, иммундық жасушалық реттеу, жасушалық цикл обыры), ане-геномдық әсерлер белоктар, рецепторлар, ферменттер, қайталама мессенджерлер және т.б. сияқты бірқатар жасушаішілік сигналдық молекулалардың белсенділігін қамтиды [203].

Бұл зерттеудің кейбір шектеулері болды. Біріншіден, ол үшінші деңгейлі денсаулық сақтау орталығында жүргізілді, нәтижесінде пациенттердің біртектілігі болды. Сонымен қатар, бұл шектеулі үлгі өлшемі бар бір орталықты зерттеу болды және VDR деңгейлері сепсис диагнозынан кейін анықталды, бұл нәтижелерге әсер етуі мүмкін. Есептелген II осы зерттеуде ұсынылған мәндер ешқандай күшті статистикалық қорытындыларды қолдамайды және оларды сақтықпен түсіндіру керек. Біз қатерлі ісікпен ауыратын науқастарды, жүкті болған науқастарды, стационарға келгенге дейін 2 апта ішінде антибиотиктерді қабылдаған науқастарды және қабылдау кезінде вазопрессорларды қажет ететін науқастарды (септикалық шокты көрсетеді) есепке алмадық. Осы пациенттер топтарын алып тастауға бізде себептер болғанымен, бұл пациенттердің

болмауы әлі де біздің зерттеуіміздің шектеулігі болып табылады. Сонымен қатар, VDR жаңа биомаркер болып табылады және VDR деңгейлеріне әсер ететін барлық айнымалыларды басқару мүмкін болмауы мүмкін. Төмен VDR деңгейлері сепсиспен ауыратын науқастарда 28 күндік жоғары өліммен байланысты болды. Сонымен қатар, VDR деңгейлері лактат, CRP, APACHE II және SOFA ұпайларымен және аурудың ауырлығымен теріс корреляцияланды. VDR деңгейлері септикалық науқастарда ерте ескерту ретінде әрекет етуі мүмкін. Біз сепсиспен емдеуден кейін VDR деңгейінің өзгеру жылдамдығын зерттеуді ұсынамыз. Сондай-ақ сепсис пен сепсиске байланысты өлім-жітімдегі VDR нақты рөлін зерттеу үшін қосымша зерттеулер қажет [204].

Эндомиоздың ауырсыну деңгейін шешім ағашы арқылы зерттеу барысында біз көптеген параметрлерді талдадық. Осылайша, біз бір параметр емес, ауырсыну сипаты эндомиоз үшін жоғары болжамдық деп есептейміз. Эндомиозы жоқ әйелдерден айырмашылығы, эндомиозбен ауыратын әйелдер басқа ауырсынуды сезінбейді, бірақ оны қатты сезінеді (~ 2 есе). Кіші топ дизуриямен ауырды; әйелдердің шамамен 4 есе көп етеккір ауруы болды; және шамамен 2 есе көп пациенттер жамбас/аяққа сәуле шашатын ауырсынудан зардап шекті. Айта кету керек, өте көп жағдайда ауырсыну спазмодикалық, жыртылған немесе тартылған деп сипатталды, бұл жатырдың ауырсынудың негізгі көзі екенін көрсетеді. Нейропатиялық ауырсыну эндомиозы жоқ әйелдермен салыстырғанда эндомиозы бар әйелдерде жиі кездеспейтіні таңқаларлық болды. Ұсынылған болжау моделі эндомиозға операция алдындағы және инвазивті емес диагностиканы жүргізуге мүмкіндік беріп қана қоймайды, сонымен қатар пациенттер де, дәрігерлер де операцияға дейін және одан кейін ауруды бақылау үшін пайдалана алады. Сол сияқты, сауалнаманың көмегімен операциясыз, бірақ дәрі-дәрмекпен емделетін науқастарды байқауға болады. Сауалнама арқылы пациенттерді жедел көмекке мұқтаж және тек белсенді бақылауды қажет ететіндерге алдын ала бөлуге болады. Бұл тиімділікті арттыруға, уақыт пен ақшаны үнемдеуге және қажетсіз операциялардың алдын алуға көмектеседі [205].

Ал біздің шешім ағашының алынған модельдің нәтижесі бойынша сезімталдығы 78,2%, ерекшелігі – 64,7% құрады. Тәуелді айнымалының дұрыс болжанған мәндерінің жалпы пайызы - 71,5%.

Жалпы, осы зерттеуде барлық деңгейлердің максималды саны - 5, ата-ана түйініндегі бақылаулардың ең аз саны - 2 болды, еншілес түйіндегі бақылаулардың ең аз саны 1-ге тең болды. Нәтижесінде түйіндер саны – 23 құрады, соңғы түйіндер саны - 13, ал тереңдігі бойынша – 5 болды.

Жалпы алғанда 13 түйіннің ішінде 3 мәнді түйін біріншілік дисменореямен байланысты болды яғни 15-ші, 21-ші және 17-ші түйіндерде. 15-ші түйін бойынша алынған нәтиже D дәруменінің тапшылық деңгейі VDR генінің полиморфизмі T/C генотипінің жиілігіне байланысты БД тобына 100% шалдықтырады ($p=0,018$).

21-ші түйін бойынша эстрадиол деңгейінің $\leq 169,0$ болуы D дәруменінің

жетіспеушілік деңгейіне байланысты БД-ның болу мүмкіндігін 100%-ға арттырады ($p=0,012$). 17-ші түйінде D дәруменінің тапшылық деңгейін VDR генінің полиморфизміне ұшыраған T/C және C/C генотиптерінің жиілігіне байланысты қыз балалар арасында БД ықтималдылығын 88,9% арттырады ($p=0,001$).

Сонымен, нәтижелерді талдау барысында келесі қорытынды жасалды:

Біріншілік дисменорея анықталған жасөспірім қыз балалар арасында D дәруменінің жетіспеушілігі мен тапшылығы жағдай тобында 95% сәйкесінше бақылау тобында 87% құрады.

Екі топ арасында D дәрумені және паратгормон деңгейі бойынша салыстармалы мәнді айырмашылық анықталды $p=0,01$.

25(OH)D дәрумені деңгейімен дисменорея көрсеткіші болып табылатын VAS арасында $r=-0,9$ $p<0,0001$ әлсіз теріс байланыс анықталып, D дәруменінің деңгейі жоғарылаған сайын ВАШ-тың төмендеуін көрсетті.

25-OH D дәрумені деңгейінің жеткіліксіздігі 10,1 есе ал тапшылық жағдайына шалдыққан қыз балалардың біріншілік дисменорея тобына түсу мүмкіндігін 11,6 есе арттырып отыр;

Біріншілік дисменореясы бар жасөспірім қыз балаларда, бақылау тобындағы жасөспірім қыз балаларға қарағанда да C аллельінің T аллельіне қарағанда жиі кездесетінін анықтадық. Ал бақылау тобында керісінше мутацияға ұшырамаған T аллельінің жиірек кездесетіні анықталды. C аллельінің болуы бақылау тобында болу мүмкіндігі 2,54 есе артады.

Сонымен қатар, бақылау тобындағылармен салыстырғанда жағдай тобында TC генотипі бар жасөспірім қыз балалар жиі кездеседі де және TC генотипіне ие болу мүмкіндігі де сау жасөспірімдермен салыстырғанда 2,33 есе жоғары, ал жағдай тобына CC генотип 3,62 есе жоғары болды. Дегенмен, TT генотиптерінің жиілікгі бойынша статистикалық маңызды айырмашылықтар болған жоқ.

TT генотипі біріншілік дисменореяның даму қаупі TC+CC мутация ұшыраған гендермен салыстырғанда 28,62 есе төмен болды. Бұл біріншілік дисменореясы анықталған қыз балаларды жиі болды және TT генотипіне ие болу мүмкіндігі бақылау тобымен салыстырғанда 0,33 есе жоғары болды;

TC+CC генотиптері үшін мутациялық гендердің болуының ықтималдық коэффициенті бақылау тобына қарағанда жағдай тобында 3,00 есе жоғары болды;

VDR генінің T/T және T/C генотиптері жағдай тобынды маңыздылығы анықталды.

D дәруменінің тапшылық деңгейін VDR генінің полиморфизміне ұшыраған T/C және C/C генотиптерінің жиілігіне байланысты қыз балалар арасында БД ықтималдылығын 88,9% арттырады ($p=0,001$).

Жалпы алғанда 13 түйіннің ішінде 3 мәнді түйін біріншілік дисменореямен байланысты болды яғни 15-ші, 21-ші және 17-ші түйіндерде. 15-ші түйін бойынша алынған нәтиже D дәруменінің тапшылық деңгейі VDR генінің полиморфизмі T/C генотипінің жиілігіне байланысты БД тобына 100%

шалдықтырады ($p=0,018$).

Біздің нәтижелеріміз VDR генінің полиморфизмі біріншілік дисменорея ағымына айтарлықтай әсер етуі мүмкін екенін көрсетеді. Сөйтіп зерттеулер дисменореясы бар әйелдердің ауырсынуға сезімталдығы жоғары екенін көрсетті, бірақ бұл жөнінде әлі күнге дейін біртұтас пікір жоқ. Мұндай жағдайларда ауырсынуды өңдеу тәсілдері әртүрлі деп есептеледі.

ТҰЖЫРЫМДАР

1. Жасөспірім қыз балалардың 25(ОН)D деңгейі бақылау тобымен салыстырғанда біріншілік дисменореясы анықталған жағдай тобында айтарлықтай төмен болды $p=0,0004$. Эстрадиол деңгейі біріншілік дисменореясы анықталған жағдай тобымен салыстырғанда бақылау тобында айтарлықтай жоғары болды $p=0,03$.

2. Жағдай тобындағы Т/Т ($p=0,003$) және Т/С (0,01) генотиптеріндегі D дәруменінің деңгейі бақылау тобымен салыстырғанда айтарлықтай төмен болды, ал С/С генотипінде айырмашылық анықталмады ($p=0,9$).

3. 25(ОН)D дәрумені мен ВАШ арасында күшті теріс байланыс анықталуы $r=-0,9$ ($p<0,0001$), яғни біріншілік дисменореяның даму ықтималдылығын D дәруменінің жеткіліксіздігі 10,1 есе (95% СИ: 2,869 - 35,665), ал тапшылық деңгейі 11,6 есе (95% СИ: 3,447; 38,839) айтарлықтай арттырады (Нэйджелкерка $R^2=0,84$). Т/Т жағдай тобында 0,519%, бақылау тобында 0,691%, (OR) 0,48 (95% СИ: 0,32-0,72); Т/С жағдай тобында 0,393%, бақылау тобында 0,275% (OR) 1,71 (95% СИ; 1,13-2,60); С/С жағдай тобында 0,087%, бақылау тобында 0,034% (OR) 2,69 (95% СИ; 1,10-6,60) Жасөспірім қыз балаларда біріншілік дисменореяның дамуы VDR гені полиморфизмімен байланысы анықталды $\chi^2=14,05$. ($p=0,0009$). Жасөспірім қыз балалар арасындағы D дәруменінің тапшылығы VDR гені полиморфизмінің Т/С және С/С генотиптерінің жиілігіне байланысты БД ықтималдылығын 88,9% арттырады ($p=0,001$).

ТӘЖІРИБЕЛІК ҰСЫНЫСТАР

Жасөспірім қыз балалар арасында біріншілік дисменореяны болжау үшін, қолдануы мүмкін статистикалық моделдеу нәтижесінде D дәруменінің рецепторы VDR генімен болжау моделі алынды.

Қазақстан Республикасының Денсаулық сақтау министрлігі, Денсаулық сақтау сапасы жөніндегі бірлескен комиссиямен бекітілген 30 шілде 2020 жылғы № 109 хаттамасына сәйкес, «Біріншілік дисменореяны диагностикалау» үшін D дәрумені деңгейін анықтауды қосымша критерийі ретінде енгізуге мүмкіндік туғызады.

Денсаулық сақтау басқармасымен бірлесе отырып, жасөспірім қыз балалардың жыныстық жетілу кезеңіндегі етеккір циклінің физиологиялық қалыптасуына байланысты, мәселелерді шешуде тиімдірек екенін дәлелдейді.

Жасөспірімдердің репродуктивті денсаулығын қорғау үшін - ерте диагностикалау, өсіп келе жатқан жасөспірімдер ағзасының жыныстық дамуындағы D дәрумені деңгейін қалыпты ұстауға және бақылауға мүмкіндік береді.

ПАЙДАЛАНЫЛҒАН ӘДЕБИЕТТЕР ТІЗІМІ

- 1 Абилхас А.А. Проблемы репродуктивного здоровья среди молодежи и подростков // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2016. – №8-4. – С. 519 – 521.
- 2 Саякова А.Т., Бейшенбиева Г.Дж., Исакова Ж.К. Пубертатный период как период становления репродуктивной системы женщины (обзор литературы) // Система женщин. – 2018. - Т. 2, №5(23). – С. 15-26.
- 3 Рыскелдиева К.Ж., Туктибаева С.А. Репродуктивті денсаулықтың төмендеуіне алып келетін қауіп-қатер факторлары (әдебиетке шолу) // Вестник-КазНМУ. – 2021. - №21. - С. 17.
- 4 Latthe P., Latthe M., Say L. et al. WHO systematic review of prevalence of chronic pelvic pain: a neglected reproductive health morbidity // BMC Public Health. – 2006. - №6. – P. 177.
- 5 Ryan Sheryl A. The Treatment of Dysmenorrhea // Pediatric Clinics of North America. – 2017. – Vol. 64, issue 2. – P. 331-342.
- 6 Iacovides S., Avidon I., Baker F.C. What we know about primary dysmenorrhea today: a critical review // Hum Reprod Update. – 2015. - №21(6). – P. 762-778.
- 7 МЗ РК иницирует новые проекты по охране репродуктивного здоровья <https://www.gov.kz/memleket/> 14.05.2021.
- 8 Inchley J., Currie D., Budisavljevic S., Torsheim T., Jastad A., Cosma A. и др. В центре внимания здоровье и благополучие подростков // Результаты исследования «Поведение детей школьного возраста в отношении здоровья» (HBSC) в Европе и Канаде: международный отчет. – 2017-2018.
- 9 Generating demand and community support for sexual and reproductive health services for young people. A review of the literature and programmes. - WHO, 2014.
- 10 Al-Jefout M.I., Black K., Luscombe G., Tokushige N. et al. Myometrial and Endometrial Innervation of women with benign gynecological disease // 11th World Congress on Endometriosis. – 2011. – P. 1-41.
- 11 Садуакасова Ш.М., Жатқанбаева Г.Ж., Несипбаева Г.М. Эффективность лечения дисменореи у девочек-подростков // Вестник КазНМУ. – 2014. - №4. - С. 29-317.
- 12 De Sanctis V., Soliman A., Bernasconi S., Bianchin L., Bona G., Bozzola M., Buzi F., De Sanctis C., Tonini G., Rigon F., Perissinotto E. Primary Dysmenorrhea in Adolescents: Prevalence, Impact and Recent Knowledge // Pediatr Endocrinol Rev. – 2015. - №13(2). – P. 512-520.
- 13 Bashmakova N.V., Lisovskaya T.V., Vlasova V.Y. Pathogenetic role of vitamin D deficiency in the development of menstrual dysfunction in pubertal girls: a literature review // Journal Gynecological Endocrinology. – 2017. – Vol. 33, issue suppl 1. – P. 18-27.
- 14 Kulsoom U., Khan A., Saghir T., Nawab S.N., Tabassum A., Fatima S. et al. Vitamin D receptor gene polymorphism TaqI (rs731236) and its association with

the susceptibility to coronary artery disease among Pakistani population // *J Gene Med.* – 2021. - №23(12). – P. 3386.

15 Abdi F., Ozgoli G., Rahnemaie F.S. A systematic review of the role of vitamin D and calcium in premenstrual syndrome // *Obstet Gynecol Sci.* – 2019. - №62(2). – P. 73-86.

16 Abdi F., Amjadi M.A., Zaheri F., Rahnemaie F.A. Role of vitamin D and calcium in the relief of primary dysmenorrhea: a systematic review // *Obstet Gynecol Sci.* – 2021. - №64(1). – P. 13-26.

17 Kucukceran Hatice, Ozdemir Ozhan, Kiral Serkan, Sensoz Dilek Berker, Kahveci Rabia, Ozkara Adem, Reşat Atalay Cemal, Ates İhsan. The impact of circulating 25-hydroxyvitamin and oral cholecalciferol treatment on menstrual pain in dysmenorrheic patients // *Gynecological Endocrinology.* – 2019. – Vol. 35, №1. – P. 53-57.

18 Viganò P., Lattuada D., Mangioni S., Ermellino L., Vignali M., Caporizzo E. et al. Cycling and early pregnant endometrium as a site of regulated expression of the vitamin D system // *J Mol Endocrinol.* – 2006. – Vol. 36, №3. – P. 415–424.

19 Damm T., Lamvu G., Carrillo J., Ouyang C., Feranec J. Continuous vs. cyclic combined hormonal contraceptives for treatment of dysmenorrhea: a systematic review // *Contracept X.* – 2019. - №1. – P. 100002.

20 Chen C.X., Shieh C., Draucker C.B., Carpenter J.S. Reasons women do not seek health care for dysmenorrhea // *J Clin Nurs.* – 2018. - №27(1–2). – P. 301–308.

21 Ramos-Pichardo J.D., Ortega-Galán Á.M., Iglesias-López M.T., Abreu-Sánchez A., Fernández-Martínez E. Why do some Spanish nursing students with menstrual pain fail to consult healthcare professionals? // *Int J Environ Res Public Health.* – 2020. - №17(21). – P. 8173.

22 Bernardi M., Lazzeri L., Perelli F., Reis F.M., Petraglia F. Dysmenorrhea and related disorders // *F1000Research.* – 2017. - №6. – P. 1645.

23 Calis K.A., Dang D.K., Kalantaridou S.N., Eroglu M. Dysmenorrhea: practice essentials, background, pathophysiology // *Medscape.* - 2019 <https://emedicine.medscape.com/article/253812-overview> 11.07.2021.

24 Jamieson M. Disorders of menstruation in adolescent girls // *Pediatr Clin North Am.* – 2015. - №62. – P. 943–961.

25 Ryan S.A. The Treatment of Dysmenorrhea // *Pediatr Clin North Am.* – 2017. - №64(2). – P. 331-342.

26 Wang L., Yan Y., Qiu H., Xu D., Zhu J., Liu J., Li H. Prevalence and Risk Factors of Primary Dysmenorrhea in Students: A Meta-Analysis // *Value Health.* - 2022. - №25(10). – P. 1678-1684.

27 Mendiratta V. Primary and secondary dysmenorrhea, premenstrual syndrome, and premenstrual dysphoric disorder. In: Lobo RA, Gershenson DM, Lentz GM / editors. *Comprehensive gynecology.* - Philadelphia: Elsevier, 2017. - P. 815–828.

28 Chen C.X., Shieh C., Draucker C.B., Carpenter J.S. Reasons women do not seek health care for dysmenorrhea // *J Clin Nurs.* – 2018. - №27(1–2). – P. 301–308.

- 29 Ramos-Pichardo J.D., Ortega-Galán Á.M., Iglesias-López M.T., Abreu-Sánchez A., Fernández-Martínez E. Why do some Spanish nursing students with menstrual pain fail to consult healthcare professionals? // *Int J Environ Res Public Health*. – 2020. - №17(21). – P. 8173.
- 30 Bernardi M., Lazzeri L., Perelli F., Reis F.M., Petraglia F. Dysmenorrhea and related disorders // *F1000Research*. – 2017. - №6. – P. 1645.
- 31 Santina T., Wehbe N., Ziade F. Exploring dysmenorrhoea and menstrual experiences among Lebanese female adolescents // *East Mediterr Health J*. – 2012. - №18(8). – P. 857–863.
- 32 Kabbara R., Ziade F., Gannagé-Yared M.H. Prevalence and etiology of menstrual disorders in Lebanese university students // *Int J Gynecol Obstet*. – 2014. - №126(2). – P. 177–178.
- 33 Karout N., Hawai S.M., Altuwajri S. Prevalence and pattern of menstrual disorders among Lebanese nursing students // *East Mediterr Health J*. – 2012. - №18(4). – P. 346–352.
- 34 Karout S., Soubra L., Rahme D., Karout L., Khojah H.M.J., Itani R. Prevalence, risk factors, and management practices of primary dysmenorrhea among young females // *BMC Womens Health*. – 2021. - №21(1). – P. 392.
- 35 Геворгян А.П., Сибирская Е.В. Первичная дисменорея с позиции сегодняшнего дня // *Проблемы репродукции*. - 2018. – Т. 24, №6. - С. 32-38.
- 36 Harel Z. Dysmenorrhea in adolescents and young adults: an update on pharmacological treatments and management strategies. Article in French // *Expert Opin Pharmacother*. - 2012. - Vol. 13, №15. - P. 2157-2170.
- 37 Геворгян А.П., Сибирская Е.В., Адамян Л.В., Арсланян К.Н. Первичная дисменорея девочек-подростков как предиктор развития недифференцированной дисплазии соединительной ткани (обзор литературы) // *Проблемы репродукции*. - 2017. – Т. 23, №3. - С. 77-85.
- 38 Захарова И.Н., Творогова Т.М., Громова О.А. и др. Недостаточность витамина D у подростков: результаты круглогодичного скрининга в Москве // *Педиатрическая фармакология*. - 2015. – Т. 2, №5. - С. 528531.
- 39 Уварова Е.В., Гайнова И.Г. Дифференцированный подход к диагностике и лечению дисменореи у девушек // *Гинекология*. - 2003. - №4. – С. 10-28.
- 40 Kucukceran H., Ozdemir O., Kiral S., Berker D.S., Kahveci R., Ozkara A., Atalay C.R., Ates İ. The impact of circulating 25-hydroxyvitamin and oral cholecalciferol treatment on menstrual pain in dysmenorrhoeic patients // *Gynecol Endocrinol*. – 2019. - №35(1). – P. 53-57.
- 41 Andersch B., Milsom I. An epidemiological study of young women with dysmenorrhea // *Am. J. Obstet. Gynecol*. - 1982. - №144. - P. 655-660.
- 42 Grandi G., Ferrari S., Xholli A. Prevalence of menstrual pain in young women: what is dysmenorrhea? // *J Pain Res*. - 2012. - №5. - P. 169174.
- 43 Narring F. et al. Dysmenorrhea: a problem for the pediatrician? // *Arch Pediatr*. - 2012. - Vol. 19, №2. - P. 125-130.

- 44 Zhou H.G., Yang Z.W. Prevalence of dysmenorrhea in female students in a Chinese university: a prospective study // Health. - 2010. - Vol. 2, №4. - P. 311-314.
- 45 Burnett M., Lemyre M. Primary Dysmenorrhea Consensus Guideline // J Obstet Gynaecol Can. – 2017. – Vol. 39, №345. – P. 585.
- 46 Smith Roger P. Dysmenorrhea in adult women: Clinical features and diagnosis. - MD Contributor Disclosures, 2020. – 107 p.
- 47 Schoep M.E., Adang E.M.M., Maas J.W.M. et al. Productivity loss due to menstruation-related symptoms: a nationwide cross-sectional survey among 32 748 women // BMJ Open. – 2019. - №9. – P. 26186.
- 48 Matthewman G., Lee A., Kaur J.G., Daley A.J. Physical activity for primary dysmenorrhea: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // Am J Obstet Gynecol. – 2018. - №219. – P. 255.
- 49 Протокол №109 название дисменорея от «30» июля 2020 года, Объединенной комиссией по качеству медицинских услуг. Министерства здравоохранения Республики Казахстан.
- 50 Harel Z. Dysmenorrhea in adolescents and young adults: an update on pharmacological treatments and management strategies // Expert Opin. Pharmacother. - 2012. - Vol. 13, №15. - P. 2157–2170.
- 51 Guo S.W. An overview of the current status of clinical trials on endometriosis: issues and concerns // Fertil. Steril. - 2014. - Vol. 101, №1. - P. 183–190.
- 52 Рыскелдиева К.Ж., Туктибаева С.А. Қожа Ахмет Ясауи атындағы Халықаралық қазақ-түрік университеті info@ayu.edu.kz Репродуктивті денсаулықтың төмендеуіне алып келетін қауіп-қатер факторлары (әдебиетке шолу). – Түркістан, 2019. – 144 б.
- 53 Исенова С.Ш. и соавторы Распространенность дисменореи у студенток 1-5 курсов медицинского вуза // Вестник КазНМУ. – 2020. - №1. – С. 57-63.
- 54 Султанова Ж.У. Особенности физического и полового развития девочек-подростков, проживающих в регионе Семипалатинского испытательного полигона: автореф канд. мед. наук. - Алматы, 2000. - 26 с.
- 55 Нурхасимова Р.Г., Ибраева Д.Е., Аязбеков А.К. Состояние соматического и репродуктивного здоровья девочек и девочек-подростков, проживающих в экологически неблагоприятном регионе // Медицина. – Алматы, 2017. – №12(186). – С. 74-78.
- 56 Бермагамбетова С.К. Особенности менструальной функции и гинекологической заболеваемости девочек, родившихся и проживающих в хромовой биогеохимической провинции: автореф. ... канд. мед. наук. - Алматы, 2001. - 24 с.
- 57 Oladosu F.A., Tu F.F., Hellman K.M. Nonsteroidal antiinflammatory drug resistance in dysmenorrhea: epidemiology, causes, and treatment // Am J Obstet Gynecol. – 2018. – Vol. 218, №4. – P. 390-400.
- 58 Feng E. Uninhibited Chinese Swimmer, Discussing Her Period, Shatters

Another Barrier. - New York Times, 2016. – 110 p.

59 Westling A.M., Tu F.F., Griffith J.W., Hellman K.M. The association of dysmenorrhea with noncyclic pelvic pain accounting for psychological factors // *Am J Obstet Gynecol.* – 2013. - Vol. 209, №5. – P. 422.

60 Grace V.M., Zondervan K.T. Chronic pelvic pain in New Zealand: prevalence, pain severity, diagnoses and use of the health services // *Aust N Z J Public Health.* – 2004. - Vol. 28, №4. – P. 369–375.

61 Vilšinskaitė D.S., Vaidokaitė G., Mačys Ž., Bumbulienė Ž. The risk factors of dysmenorrhea in young women // *Wiad Lek.* – 2019. - Vol. 72, №6. – P. 1170–1174.

62 Abu Helwa H.A., Mitaeb A.A., Al-Hamshri S., Sweileh W.M. Prevalence of dysmenorrhea and predictors of its pain intensity among Palestinian female university students // *BMC Womens Health.* – 2018. - Vol. 18, №1. – P. 18.

63 Abreu-Sánchez A., Parra-Fernández M.L., Onieva-Zafra M.D., Ramos-Pichardo J.D., Fernández-Martínez E. Type of dysmenorrhea, menstrual characteristics and symptoms in nursing students in Southern Spain // *Healthcare.* - Switzerland: Basel, 2020. - Vol. 8, №3. – P. 302.

64 Burnett M.A., Antao V., Black A., Feldman K., Grenville A., Lea R. et al. Prevalence of primary dysmenorrhea in Canada // *J Obstet Gynaecol Canada.* – 2005. - Vol. 27, №8. – P. 765–770.

65 Alsaleem M. Dysmenorrhea, associated symptoms, and management among students at King Khalid University. Saudi Arabia: an exploratory study // *J Fam Med Prim Care.* – 2018. - Vol. 7, №4. – P. 769.

66 Karout S., Soubra L., Rahme D., Karout L., Khojah H.M.J., Itani R. Prevalence, risk factors, and management practices of primary dysmenorrhea among young females // *BMC Womens Health.* – 2021. - Vol. 21, №1. – P. 392.

67 Bernardi M., Lazzeri L., Perelli F., Reis F.M., Petraglia F. Dysmenorrhea and related disorders // *F1000Research.* – 2017. - Vol. 6. – P. 1645.

68 Alldredge B.K., Corelli R.L., Guglielmo B.J., Jacobson P.A., Kradjan W.A., Williams B.R. Koda-Kimble & Young's. Applied therapeutic: the clinical use of drugs. - Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2013. - P. 1337–1357.

69 Chan S.S.C., Yiu K.W., Yuen P.M., Sahota D.S., Chung T.K.H. Menstrual problems and health-seeking behaviour in Hong Kong Chinese girls // *Hong Kong Med J.* – 2017. - Vol. 15. – P. 18–38.

70 National Sleep Foundation. Women and sleep poll 1998. - 2019 <https://www.sleepfoundation.org/articles/women-and-sleep> 17.09.2021.

71 Iacovides S., Avidon I., Baker F.C. What we know about primary dysmenorrhea today: a critical review // *Hum Reprod Update.* – 2015. - Vol. 778. – P. 210-676.

72 French L. Dysmenorrhea // *Am Fam Physician.* – 2005. - Vol. 71, №2. – P. 285–291.

73 Latthe P., Latthe M., Say L., Gülmezoglu M., Khan K.S. WHO systematic review of prevalence of chronic pelvic pain: a neglected reproductive health morbidity. - *BMC Public Health*, 2006. – 6177 p.

- 74 Zahradnik H.P., Hanjalic-Beck A., Groth K. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and hormonal contraceptives for pain relief from dysmenorrhea: a review // *Contraception*. - 2010. - Vol. 810, №31. – P. 85–196.
- 75 Rodrigues A.C., Gala S., Neves Â., Pinto C., Meirelles C., Frutuoso C., Vítor M.E. Dismenorreia em adolescentes e jovens adultas: prevalência, factores associados e limitações na vida diária // *Acta Med Port*. – 2011. - Vol. 240, №23. – P. 83–388.
- 76 French L. Dysmenorrhea in adolescents: diagnosis and treatment // *Paediatr Drugs*. – 2008. - №100. - P. 11–17.
- 77 Dawood M.Y. Primary dysmenorrhea: advances in pathogenesis and management // *Obstet Gynecol*. - 2006. - №108, №24. – P. 28–441.
- 78 Guimarães I., Póvoa A.M. Primary Dysmenorrhea: Assessment and Treatment // *Rev Bras Ginecol Obstet*. – 2020. - Vol. 42, №8. – P. 501-507.
- 79 Chen C.X., Shieh C., Draucker C.B., Carpenter J.S. Reasons women do not seek health care for dysmenorrhea // *J Clin Nurs*. – 2018. - Vol. 27, №1–2. – P. 301–308.
- 80 Ramos-Pichardo J.D., Ortega-Galán Á.M., Iglesias-López M.T., Abreu-Sánchez A., Fernández-Martínez E. Why do some Spanish nursing students with menstrual pain fail to consult healthcare professionals? // *Int J Environ Res Public Health*. – 2020. - Vol. 17, №21. – P. 8173.
- 81 Osayande A.S., Mehulic S. Diagnosis and initial management of dysmenorrhea // *Am Fam Physician*. – 2014. - Vol. 89, №5. – P. 341–346.
- 82 Doty E., Attaran M. Managing primary dysmenorrhea // *J Pediatr Adolesc Gynecol*. – 2006. - Vol. 190, №53. – P. 41–344.
- 83 Bajaj P., Bajaj P., Madsen H., Arendt-Nielsen L. A comparison of modality-specific somatosensory changes during menstruation in dysmenorrheic and nondysmenorrheic women *Clin J Pain*. – 2002. - Vol. 180, №31. – P. 80–190.
- 84 Ryan S.A. The treatment of dysmenorrhea *Pediatr Clin North Am*. – 2017. - Vol. 640, №23. – P. 31–342.
- 85 Granot M., Yarnitsky D., Itskovitz-Eldor J., Granovsky Y., Peer E., Zimmer E.Z. Pain perception in women with dysmenorrhea // *Obstet Gynecol*. – 2001. - №980. – P. 3407–4411.
- 86 Ayan M., Sogut E., Tas U., Erdemir F., Sahin M., Suren M., Kaya Z., Demirturk F. Pain levels associated with renal colic and primary dysmenorrhea: A prospective controlled study with objective and subjective outcomes // *Arch. Gynecol. Obstet*. – 2012. - №286. – P. 403–409.
- 87 Tu C.H., Niddam D.M., Chao H.T., Chen L.F., Chen Y.S., Wu Y.T. Brain morphological changes associated with cyclic menstrual pain // *Pain*. -2010. - №150. – P. 3462–4468.
- 88 Yu A. Complementary and alternative treatments for primary dysmenorrhea in adolescents // *Nurse Pract*. - 2014. - №39. – P. 111–112.
- 89 Ju H., Jones M., Mishra G. The prevalence and risk factors of dysmenorrhea // *Epidemiol Rev*. – 2014. - №36. – P. 104–113.
- 90 Sachedina A., Todd N. Dysmenorrhea, Endometriosis and Chronic Pelvic

Pain in Adolescents // J Clin Res Pediatr Endocrinol. – 2020. - Vol. 12, suppl 1. – P. 7-17.

91 Wong L.P., Khoo E.M. Dysmenorrhea in a multiethnic population of adolescent asian girls // Int. J. Gynaecol. Obstet. – 2010. - №108. - P. 139–142.

92 Xu K., Chen L., Fu L. Stressful parental-bonding exaggerates the functional and emotional disturbances of primary dysmenorrhea // Int J Behav Med. - 2016. - №230. – P. 4458–4463.

93 Chen Y.C., Chiang Y.F., Lin Y.J., Huang K.C., Chen H.Y., Hamdy N.M., Huang T.C., Chang H.Y., Shieh T.M., Huang Y.J. et al. Effect of Vitamin D Supplementation on Primary Dysmenorrhea: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials // Nutrients. - 2023. - №15. – P. 2830.

94 Arosh J., Banu S. Molecular, cellular, and epigenetic signatures of prostaglandin e2 in endometriosis // Current Women s Health Reviews. – 2018. - №14. – P. 127–146.

95 Krishnan A.V., Feldman D. Mechanisms of the anti-cancer and anti-inflammatory actions of vitamin d. Annu // Rev. Pharmacol. Toxicol. – 2011. - №51. – P. 311–336.

96 Miyashita M., Koga K., Izumi G., Sue F., Makabe T., Taguchi A., Nagai M., Urata Y., Takamura M., Harada M. et al. Effects of 1,25-dihydroxy vitamin d3 on endometriosis // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2016. - №101. – P. 2371–2379.

97 Kattawy H. The effect of vitamin d3 on the contractile response of isolated rat uterus // Med. J. Cairo Univ. – 2019. - №87. – P. 4379–4386.

98 Гинекология: учебник / под ред. Г.М. Савельевой, В.Г. Бреусенко. – 4-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2012. – 432 с.

99 Манухин И.Б., Тумилович Л.Г., Геворкян М.А. Гинекологическая эндокринология. Клинические лекции: руководство для врачей. – 3-е изд., перераб. Серия «Библиотека врача-специалиста». – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 272 с.

100 Приказ Министерства здравоохранения Республики Казахстан от 26 августа 2021 года, №ҚР ДСМ-92. Об утверждении Стандарта организации оказания акушерско-гинекологической помощи в Республике Казахстан и признании утратившими силу некоторых приказов Министерства здравоохранения Республики Казахстан
<https://adilet.zan.kz/rus/docs/V1800016854> 11.08.2021.

101 Министерство здравоохранения в целях улучшения репродуктивного здоровья девочек и подростков разработало «Дорожную карту по совершенствованию детской гинекологии на 2022-2026 годы». <https://time.kz/news/society/2022/11/17/dorozhnyuyu-kartu-po-razvitiyu-detskoj-ginekologii-razrabotali-v-kazahstane> 22.05.2021.

102 Burnett M., Lemyre M. Primary Dysmenorrhea Consensus Guideline // J Obstet Gynaecol Can. – 2017. - Vol. 39, №7. – P. 345-585-595.

103 Proctor M., Farquhar C. Diagnosis and management of dysmenorrhea // BMJ. – 2006. - №332. – P. 1134–1138.

- 104 Nnoaham K.E., Hummelshoj L., Webster P., d'Hooghe T., de Cicco Nardone F., de Cicco Nardone C., Jenkinson C., Kennedy S.H., Zondervan K.T. Impact of endometriosis on quality of life and work productivity: A multicenter study across ten countries // *Fertil. Steril.* – 2011. - №96. - P. 366–373.
- 105 Wong L.P., Khoo E.M. Dysmenorrhea in a multiethnic population of adolescent asian girls // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* – 2010. - №108. – P. 139–142.
- 106 Saccardi C., Cosmi E., Borghero A., Tregneghi A., Dessole S., Litta P. Comparison between transvaginal sonography, saline contrast sonovaginography and magnetic resonance imaging in the diagnosis of posterior deep infiltrating endometriosis // *Ultrasound Obstet Gynecol.* – 2012. - Vol. 40, №4. – P. 464-469.
- 107 Alikamali M., Mohammad-Alizadeh-Charandabi S., Maghalian M., Mirghafourvand M. The effects of vitamin e on the intensity of primary dysmenorrhea: A systematic review and meta-analysis // *Clin. Nutr. ESPEN.* – 2022. - №52. – P. 50–59.
- 108 Osayande, A.S., Mehulic S. Diagnosis and initial management of dysmenorrhea // *Am. Fam. Physician.* – 2014. - №89. – P. 341–346.
- 109 Dawood M.Y. Primary dysmenorrhea: advances in pathogenesis and management // *Obstet Gynecol.* – 2006. - Vol. 108, №2. – P. 428-441.
- 110 Fall M., Baranowski A.P., Fowler C.J. et al. European Association of Urology. EAU guidelines on chronic pelvic pain // *Eur Urol.* – 2004. - Vol. 46, №6. – P. 681-689.
- 111 Leyland N., Casper R., Laberge P., Singh S.S. Endometriosis: diagnosis and management // *J Obstet Gynaecol Can.* – 2010. - Vol. 32, №7. – S. 1-32.
- 112 AbdelQadir Y.H., Assar A., Abdelghafar Y.A., Kamal M.A., Zaazouee M.S., Elsayed S.M., Ragab K.M., Nabhan A.E., Gamaleldin N.A. IMedRA collaborators team. Prevalence and patterns of premenstrual disorders and possible association with sexual harassment: a cross-sectional study of young Arab women // *BMC Womens Health.* – 2022. - Vol. 22, №1. – P. 536.
- 113 Bianco V., Cestari A.M., Casati D., Cipriani S., Radici G., Valente I. Premenstrual syndrome and beyond: lifestyle, nutrition, and personal facts // *Minerva Ginecol.* – 2014. - Vol. 66, №4. – P. 365-75.
- 114 Matsas A., Sachinidis A., Lamprinou M., Stamoula E., Christopoulos P. Vitamin Effects in Primary Dysmenorrhea // *Life.* – Basel, 2023. - Vol. 13, №6. – P. 1308.
- 115 Fang J., Yin H., Yang Z., Tan M., Wang F., Chen K., Zuo Z., Shu G., Cui H., Ouyang P., et al. Vitamin E protects against cadmium-induced sub-chronic liver injury associated with the inhibition of oxidative stress and activation of Nrf2 pathway // *Ecotoxicol. Environ. Saf.* – 2021. - Vol. 208. – P. 111610.
- 116 Kashanian M., Lakeh M.M., Ghasemi A., Noori S. Evaluation of the effect of vitamin E on pelvic pain reduction in women suffering from primary dysmenorrhea // *J. Reprod. Med.* – 2013. - Vol. 58. – P. 34–38.
- 117 Anagnostis P., Karras S., Goulis D.G. Vitamin D in human reproduction: A narrative review // *Int. J. Clin. Pract.* – 2013. - Vol. 67. – P. 225–235.
- 118 Abdul-Razzak K.K., Obeidat B.A., Al-Farras M.I., Dauod A.S. Vitamin

D and PTH Status among Adolescent and Young Females with Severe Dysmenorrhea // *J. Pediatr. Adolesc. Gynecol.* – 2014. - Vol. 27. – P. 78–82.

119 DeLuca H.F. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2004. - Vol. 80. – P. 1689–1696.

120 Zarei S., Mohammad-Alizadeh-Charandabi S., Mirghafourvand M., Javadzadeh Y., Effati-Daryani F. Effects of Calcium-Vitamin D and Calcium-Alone on Pain Intensity and Menstrual Blood Loss in Women with Primary Dysmenorrhea: A Randomized Controlled Trial // *Pain Med.* – 2017. - Vol. 18. – P. 3–13.

121 Matsas A., Sachinidis A., Lamprinou M., Stamoula E., Christopoulos P. Vitamin Effects in Primary Dysmenorrhea // *Life.* – Basel, 2023. - Vol. 13, №6. – P. 1308.

122 Abdi F., Amjadi M.A., Zaheri F., Rahnemaie F.A. Role of vitamin D and calcium in the relief of primary dysmenorrhea: A systematic review // *Obstet. Gynecol. Sci.* – 2021. - Vol. 64. – P. 13–26.

123 Rahnemaie F.S., Zare E., Zaheri F., Abdi F. Effects of complementary medicine on successful breastfeeding and its associated issues in the postpartum period // *Iran J Pediatr.* – 2019. - Vol. 29. – P. 80180.

124 Zeynali M., Haghghian H.K. Is there a relationship between serum vitamin D with dysmenorrhea pain in young women? // *J. Gynecol. Obstet. Hum. Reprod.* – 2019. - Vol. 48. – P. 711–714.

125 Abdi F., Ozgoli G., Rahnemaie F.S. A systematic review of the role of vitamin D and calcium in premenstrual syndrome. *Obstet // Gynecol. Sci.* – 2019. - Vol. 62. – P. 73–86.

126 Anagnostis P., Karras S., Goulis D.G. Vitamin D in human reproduction: A narrative review // *Int. J. Clin. Pract.* – 2013. - Vol. 67. – P. 225–235.

127 Thota C., Laknaur A., Farmer T., Ladson G., Al-Hendy A., Ismail N. Vitamin D regulates contractile profile in human uterine myometrial cells via NF- κ B pathway // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2013. - Vol. 210. – P. 347.

128 Krishnan A.V., Feldman D. Mechanisms of the Anti-Cancer and Anti-Inflammatory Actions of Vitamin D. *Annu. Rev // Pharmacol. Toxicol.* – 2011. - Vol. 51. – P. 311–336.

129 Malmstrom K., Kotey P., Cichanowitz N., Daniels S., Desjardins P.J. Analgesic Efficacy of Etoricoxib in Primary Dysmenorrhea: Results of a Randomized // Controlled Trial. *Gynecol. Obstet. Investig.* – 2003. - Vol. 56. – P. 65–69.

130 Pakniat H., Chegini V., Ranjkesh F., Hosseini M.A. Comparison of the effect of vitamin E, vitamin D and ginger on the severity of primary dysmenorrhea: a single-blind clinical trial // *Obstet Gynecol Sci.* – 2019. - Vol. 62. – P. 462–468.

131 Abdul-Razzak K.K., Ayoub N.M., Abu-Taleb A.A., Obeidat B.A. Influence of dietary intake of dairy products on dysmenorrhea // *J Obstet Gynaecol Res.* – 2010. - Vol. 36. – P. 377–383.

132 Rahnemaie F.S., Afrakhteh M., Nasiri M., Zayeri F., Vafa M., Ozgoli G. Relationship between serum vitamin D with severity of primary dysmenorrhea and

associated systemic symptoms in dormitories students of Shahid Beheshti University of Medical Sciences // *Iran J Obstet Gynecol Infertil.* – 2019. - Vol. 22. – P. 44–53.

133 Jensen C.B., Lundqvist M., Heitmann B.L. Neonatal vitamin D levels in relation to risk of overweight at 7 years in the Danish D-Tect Case-Cohort Study // *Obes Facts.* – 2017. - №10. – P. 273–283.

134 Hilger J., Friedel A., Herr R. et al. A systematic review of vitamin D status in populations worldwide // *Br J Nutr.* – 2014. - №111. – P. 23–45.

135 Alam F., Rehman R., Fatima S.S., Ashraf M., Khan T.A. Suggested role of silent information regulator 1 (SIRT1) gene in female infertility: A cross-sectional study in Pakistan // *Int J Clin Pract.* – 2021. - Vol. 75, №6. – P. 14132.

136 Iacovides S., Avidon I., Baker F.C. What we know about primary dysmenorrhea today: a critical review // *Hum Reprod Update.* – 2015. - Vol. 21, №6. – P. 762-778.

137 Bondia-Pons I., Ryan L., Martinez J.A. Oxidative stress and inflammation interactions in human obesity // *J Physiol Biochem.* – 2012. - Vol. 68. – P. 701-711.

138 Silvestris E., de Pergola G., Rosania R., Loverro G. Obesity as disruptor of the female fertility // *Reprod Biol Endocrinol.* – 2018. - Vol. 16. – P. 22.

139 Lima A.P., Moura M.D., Rosa E., Silva A. Prolactin and cortisol levels in women with endometriosis // *Braz J Med Biol Res.* – 2006. - №39. – P. 1121-1127.

140 Kelsey W.E., Kelsey J.L., Whittemore A.S., Evans A.S., Thompson W.D. *Methods in observational epidemiology 26 Monographs in Epidemiology.* - 1996.

141 Garrow J.S., Webster J. Quetelet's index (W/H²) as a measure of fatness // *Int J Obes.* – 1985. - №9. – P. 147-153.

142 Wayne P.M., Kerr C.E., Schnyer R.N., Legedza A.T., Savetsky-German J., Shields M.H., Buring J.E., Davis R.B., Conboy L.A., Highfield E., Parton B., Thomas P., Laufer M.R. Japanese-style acupuncture for endometriosis-related pelvic pain in adolescents and young women: results of a randomized sham-controlled trial // *J Pediatr Adolesc Gynecol.* – 2008. - Vol. 21. – P. 247–257.

143 Buttram V.C., Gibbons W.E. Müllerian anomalies: a proposed classification. (An analysis of 144 cases) // *Fertil Steril.* – 1979. - Vol. 32. – P. 40–46.

144 Siedentopf F., Weijenborg P., Engman M., Maier B., Cagnacci A., Mimoun S., Wenger A., Kentenich H. ISPOG European Consensus Statement - chronic pelvic pain in women (short version) // *J Psychosom Obstet Gynaecol.* – 2015. - Vol. 36. – P. 161–170.

145 Schroeder B., Sanfilippo J.S., Hertweck SP. Musculoskeletal pelvic pain in a pediatric and adolescent gynecology practice // *J Pediatr Adolesc Gynecol.* – 2000. - Vol. 13. – P. 90.

146 Breivik E.K., Barkvoll P., Skovlund E. Combining ciclofenac with acetaminophen or acetaminophen–codeine after oral surgery: a randomized, double-blind single-dose study // *Clin Pharmacol Ther.* - 1999. - Vol. 66. - P. 624-635.

147 Yang L., Chai C.Z., Yan Y., Duan Y.D., Henz A., Zhang B.L., Backlund A., Yu B.Y. Spasmolytic Mechanism of Aqueous Licorice Extract on Oxytocin-Induced Uterine Contraction through Inhibiting the Phosphorylation of Heat Shock Protein // *Molecules*. – 2017. - Vol. 22. - P. 1392.

148 Pu B.C., Fang L., Gao L.N., Liu R., Li A.Z. Animal study on primary dysmenorrhoea treatment at different administration times. *Evid. Based Complementary Altern. Med // Ecam*. – 2015. - Vol. 36. – P. 73-79.

149 Robinson N.B., Krieger K., Khan F.M., Huffman W., Chang M., Naik A., Yongle R., Hameed I., Krieger K., Girardi L.N., et al. The current state of animal models in research: A review // *Int. J. Surg*. – 2019. - Vol. 72. – P. 9–13.

150 Carr-Nangle R.E., Johnson W.G., Bergeron K.C., Nangle D.W. Body image changes over the menstrual cycle in normal women // *Int. J. Eat. Disord*. – 1994. - Vol. 16. – P. 267–273.

151 Cheng Y., Chu Y., Su X., Zhang K., Zhang Y., Wang Z., Xiao W., Zhao L., Chen X. Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling to study the anti-dysmenorrhea effect of Guizhi Fuling capsule on primary dysmenorrhea rats. *Phytomedicine // Int. J. Phytother. Phytopharm*. – 2018. - Vol. 48. – P. 141–151.

152 Pu B.C., Fang L., Gao L.N., Liu R., Li A.Z. Animal study on primary dysmenorrhoea treatment at different administration times. *Evid. Based Complementary Altern. Med // Ecam*. – 2015. - Vol. 36. – P. 73-79.

153 Robinson N.B., Krieger K., Khan F.M., Huffman W., Chang M., Naik A., Yongle R., Hameed I., Krieger K., Girardi L.N., et al. The current state of animal models in research: A review // *Int. J. Surg*. – 2019. - Vol. 72. – P. 9–13.

154 Carr-Nangle R.E., Johnson W.G., Bergeron K.C., Nangle D.W. Body image changes over the menstrual cycle in normal women // *Int. J. Eat. Disord*. – 1994. - Vol. 16. – P. 267–273.

155 Shahrokhi S.Z., Ghaffari F., Kazerouni F. Role of vitamin D in female reproduction // *Clin Chim Acta*. – 2016. - Vol. 455. – P. 33–38.

156 Rehman R., Lalani S., Baig M., Nizami I., Rana Z., Gazzaz Z.J. Association between vitamin D, reproductive hormones and sperm parameters in infertile male subjects // *Front Endocrinol*. – 2018. - Vol. 9. – P. 607.

157 Matias M.L., Romao-Veiga M., Ribeiro V.R., Nunes P.R., Gomes V.J., Devides A.C. et al.. Progesterone and vitamin D downregulate the activation of the NLRP1/NLRP3 inflammasomes and TLR4-MyD88-NF- κ B pathway in monocytes from pregnant women with preeclampsia // *J Reprod Immunol*. – 2021. - Vol. 144. – P. 103286.

158 Zhao J., Liu S., Wang Y., Wang P., Qu D., Liu M. et al.. Vitamin D improves in vitro fertilization outcomes in infertile women with polycystic ovary syndrome and insulin resistance // *Minerva Med*. – 2019. - Vol. 110, №3. – P. 199–208.

159 Abdullah U.H., Lalani S., Syed F., Arif S., Rehman R. Association of Vitamin D with outcome after intra cytoplasmic sperm injection // *J Maternal-Fetal Neonatal Med*. – 2017. - Vol. 30, №1. – P. 117–120.

- 160 Unnisa H., Annam P., Gubba N.C., Begum A., Thatikonda K. Assessment of quality of life and effect of non-pharmacological management in dysmenorrhea // *Ann Med Surg (Lond)*. – 2022. - Vol. 81. – P. 104407.
- 161 Barcikowska Z., Rajkowska-Labon E., Grzybowska M.E., Hansdorfer-Korzon R., Zorena K. Inflammatory Markers in Dysmenorrhea and Therapeutic Options // *Int J Environ Res Public Health*. – 2020. - Vol. 17, №4. – P. 1191.
- 162 Joshi S., Pantalena L.C., Liu X.K., Gaffen S.L., Liu H., Rohowsky-Kochan C., Ichiyama K., Yoshimura A., Steinman L., Christakos S., Youssef S. 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ ameliorates Th17 autoimmunity via transcriptional modulation of interleukin-17A // *Mol Cell Biol*. - 2011. - №31. – P. 3653–3669.
- 163 Autier P., Boniol M., Pizot C., Mullie P. Vitamin D status and ill health: a systematic review // *Lancet Diabetes Endocrinol*. – 2014. - Vol. 2, №1. - P. 76-89.
- 164 Grady-Weliky T.A. Clinical practice. Premenstrual dysphoric disorder // *N. Engl. J. Med*. - 2003. - Vol. 348, №5. - P. 433–438.
- 165 Takeda T., Kondo A., Koga S. et al. Effectiveness of ethinylestradiol/drospirenone for premenstrual symptoms in Japanese patients with dysmenorrhea: open-label pilot study // *J. Obstet. Gynaecol. Res*. - 2015. - Vol. 41, №10. - P. 1584–1590.
- 166 Halbreich U. The etiology, biology, and evolving pathology of premenstrual syndromes // *Psychoneuroendocrinology*. - 2003. - Vol. 28, suppl 3. - P. 55–99.
- 167 Архипова М.П., Хамошина М.Б., Чотчаева А.И., Пуршаева Э.Ш. и др. Репродуктивный потенциал России: статистика, проблемы, перспективы улучшения // *Доктор.Ру. Гинекология. Эндокринология*. - 2013. - №1(79). - С. 70–74.
- 168 Прилепская В.Н., Межевитинова Е.А. Дисменорея: алгоритм лечения // *Гинекология*. - 2006. - №8. - С. 33.
- 169 Серов В.Н., Уварова Е.А., Гайнова И.Г. Современные возможности использования нестероидных противовоспалительных препаратов для устранения и профилактики дисменореи // *Фарматека*. - 2004. - №15(92). - С. 18–24.
- 170 Donayeva A., Amanzholkyzy A., Nurgaliyeva R., Gubasheva G., Saparbayev S., Ayaganov D., Kaldybayeva A., Abdelazim I.A., Farghali M.M. Vitamin D and vitamin D receptor polymorphism in Asian adolescents with primary dysmenorrhea // *BMC Womens Health*. – 2023. - Vol. 23, №1. – P. 414.
- 171 Rosales-Alexander J.L., Balsalobre Aznar J., Magro-Checa C. Calcium pyrophosphate crystal deposition disease: diagnosis and treatment // *Open Access Rheumatol*. – 2014. - Vol. 6. – P. 39–47.
- 172 Agic A., Xu H., Altgassen C., Noack F., Wolfler M.M., Diedrich K. et al. Relative expression of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ receptor, vitamin D 1 alpha-hydroxylase, vitamin D 24-hydroxylase, and vitamin D 25-hydroxylase in endometriosis and gynecologic cancers // *Reprod Sci*. – 2007. - Vol. 14, №5. – P. 486–497.

173 Tobón-Arroyave S.I., Isaza-Guzmán D.M., Pineda-Trujillo N. Association Study of Vitamin D Receptor (VDR) - Related Genetic Polymorphisms and their Haplotypes with Chronic Periodontitis in Colombian Population // *J Clin Diagn Res.* – 2017. - Vol. 11, №2. – P. 60-66.

174 Holick M.F., Binkley N.C., Bischoff-Ferrari H.A. et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2011. - Vol. 96, №7. – P. 1911-1930.

175 Nazemisalman B., Vahabi S., Sabouri E., Hosseinpour S., Doaju S. Association of vitamin D binding protein and vitamin D receptor gene polymorphisms in Iranian patients with chronic periodontitis // *Odontology.* – 2019. - Vol. 107, №1. – P. 46-53.

176 Hewison M. An update on vitamin D and human immunity // *Clin Endocrinol.* – 2012. - Vol. 76, №3. – P. 315–325.

177 Uitterlinden A.G., Fang Y., van Meurs J.B., Pols H.A., van Leeuwen J.P. Genetics and biology of vitamin D receptor polymorphisms // *Gene.* – 2004. - Vol. 338, №2. – P. 143–156.

178 Speeckaert M., Huang G., Delanghe J.R., Taes Y.E. Biological and clinical aspects of the vitamin D binding protein (Gc-globulin) and its polymorphism // *Clin Chim Acta.* – 2006. - Vol. 372, №1. – P. 33–42.

179 Piquette C., Robinson-Hill R., Webster R. Human monocyte chemotaxis to complement-derived chemotaxins is enhanced by Gc-globulin // *J Leuk Biol.* - 1994. - Vol. 55, №3. – P. 349–354.

180 White P., Cooke N. The multifunctional properties and characteristics of vitamin D-binding protein // *Trends Endocrinol Metabol.* – 2000. - Vol. 11, №8. – P. 320–327.

181 Koç Yıldırım S., Najafova T., Ersoy Evans S. et al. Serum vitamin D levels and vitamin D receptor gene ApaI and TaqI polymorphisms in patients with morphea: a case–control study // *Arch Dermatol Res.* – 2023. - №315. – P. 2119–2127.

182 Taganov D.N. SPSS: Statisticheskij analiz v marketingovy`kh issledovaniyakh. SPSS: Statistical analysis in marketing research. - Saint Petersburg: Piter, 2005. – 133 p.

183 Gök S., Gök B. Investigation of Laboratory and Clinical Features of Primary Dysmenorrhea: Comparison of Magnesium and Oral Contraceptives in Treatment // *Cureus.* – 2022. - Vol. 14, №11. – P. 32028.

184 Karacin O., Mutlu I., Kose M., Celik F., Kanat-Pektas M., Yilmazer M. Taiwan Serum vitamin D concentrations in young Turkish women with primary dysmenorrhea: A randomized controlled study // *J Obstet Gynecol.* – 2018. - Vol. 57. – P. 58–63.

185 Gromova O., Doschanova A., Lokshin V., Tuletova A., Grebennikova G., Daniyarova L., Kaishibayeva G., Nurpeissov T., Khan V., Semenova Y., Chibisova A., Suzdalskaya N., Aitaly Z., Glushkova N. Vitamin D deficiency in Kazakhstan: Cross-Sectional study // *J Steroid Biochem Mol Biol.* – 2020. - Vol. 199. – P.

105565.

186 Singh K., Srivastava D., Misra R., Tyagi M. Relationship between primary dysmenorrhea and body composition parameters in young females // *Int J Health Sci Res.* – 2015. - Vol. 5. – P. 150–155.

187 Rafique N., Al-Sheikh M.H. Prevalence of primary dysmenorrhea and its relationship with body mass index // *J Obstet Gynaecol Res.* – 2018. - Vol. 44. – P. 1773–1778.

188 Acheampong K., Baffour-Awuah D., Ganu D. et al. Prevalence and predictors of dysmenorrhea, its effect, and coping mechanisms among adolescents in Shai Osudoku District // *Ghana. Obstet Gynecol Int.* – 2019. - Vol. 583. – P. 4157.

189 Armour M., Parry K., Manohar N. et al. The prevalence and academic impact of dysmenorrhea in 21,573 young women: a systematic review and meta-analysis // *J Womens Health.* – 2019. - Vol. 28, №8. – P. 1161–1171.

190 Azagew A.W., Kassie D.G., Walle T.A. Prevalence of primary dysmenorrhea, its intensity, impact and associated factors among female students' at Gondar town preparatory school // Northwest Ethiopia. *BMC Womens Health.* – 2020. - Vol. 20. – P. 5.

191 Muluneh A.A., Nigussie T., Gebreslasie K.Z., Anteneh K.T., Kassa Z.Y. Prevalence and associated factors of dysmenorrhea among secondary and preparatory school students in Debremarkos town, North-West Ethiopia // *BMC Womens Health.* – 2018. - Vol. 18. – P. 57.

192 Huang D. The observation and summarization of TCM cycle therapy to treat primary dysmenorrhrea with 285 patients // *Chinese Medicine Research.* – 1995. - Vol. 6. – P. 17–18.

193 Zeru A.B., Muluneh M.A. Thyme Tea and Primary Dysmenorrhea Among Young Female Students // *Adolesc Health Med Ther.* – 2020. - Vol. 11. – P. 147-155.

194 Amzajerdi A., Keshavarz M., Ghorbali E., Pezaro S., Sarvi F. The effect of vitamin D on the severity of dysmenorrhea and menstrual blood loss: a randomized clinical trial // *BMC Womens Health.* – 2023. - Vol. 23, №1. – P. 138.

195 Zarei S., Mohammad-Alizadeh-Charandabi S., Mirghafourvand M., Javadzadeh Y., Effati-Daryani F. Effects of calcium-vitamin D and calcium-alone on pain intensity and menstrual blood loss in women with primary dysmenorrhea: a randomized controlled trial // *Pain Med.* – 2017. - Vol. 18. – P. 3–13.

196 Abdi F., Amjadi M.A., Zaheri F., Rahnamaei F.A. Role of vitamin D and calcium in the relief of primary dysmenorrhea: a systematic review // *Obstet Gynecol Sci.* – 2021. - Vol. 64. – P. 13–26.

197 Subramanian A., Gernand A.D. Vitamin D metabolites across the menstrual cycle: a systematic review // *BMC Womens Health.* – 2019. - Vol. 19. – P. 1–8.

198 Fang F., Ni K., Cai Y., Shang J., Zhang X., Xiong C. Effect of vitamin D supplementation on polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // *Complement Ther Clin Pract.* - 2017. -

Vol. 26. – P. 53–60.

199 Milovanovic J.R., Milovanovic O.Z., Tomic Lucic A., Djokovic J., Cvetkovic T., Zivanovic S. et al. The significant role of dietary intake of vitamin D in non-menopausal women health // *Women Health*. – 2021. - Vol. 61. – P. 420–30.

200 Najafi N., Khalkhali H., Moghaddam Tabrizi F., Zarrin R. Major dietary patterns in relation to menstrual pain: a nested case control study // *BMC Womens Health*. – 2018. - Vol. 18. – P. 1–7.

201 Flicker L. Vitamin D and the endocrinology of ageing // *Curr Opin Endocr Metab Res*. – 2019. - Vol. 5. – P. 7–10.

202 Tobón-Arroyave S.I., Isaza-Guzmán D.M., Pineda-Trujillo N. Association Study of Vitamin D Receptor (VDR) - Related Genetic Polymorphisms and their Haplotypes with Chronic Periodontitis in Colombian Population // *J Clin Diagn Res*. – 2017. - Vol. 11, №2. – P. 60-66.

203 Tanaka K., Miyake Y., Hanioka T., Arakawa M. VDR gene polymorphisms, interaction with smoking and risk of periodontal disease in Japanese women: the Kyushu Okinawa maternal and child health study // *Scand J Immunol*. – 2013. - Vol. 78, №4. – P. 371-377.

204 Bruford E.A., Lush M.J., Wright M.W., Sneddon T.P., Povey S., Birney E. The HGNC Database in 2008: a resource for the human genome // *Nucleic Acids Res*. – 2008. - Vol. 36. – P. 445-448.

205 Konrad L., Fruhmann Berger L.M., Maier V., Horné F., Neuheisel L.M., Laucks E.V., Riaz M.A., Oehmke F., Meinhold-Heerlein I., Zeppernick F. Predictive Model for the Non-Invasive Diagnosis of Endometriosis Based on Clinical Parameters // *J Clin Med*. – 2023. - Vol. 12, №13. – P. 4231.

ҚОСЫМША А
Пайдалы модельге патент


ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫ РЕСПУБЛИКА КАЗАХСТАН
REPUBLIC OF KAZAKHSTAN
ПАТЕНТ
PATENT
№ **7043**
ПАЙДАЛЫ МОДЕЛЬГЕ / НА ПОЛЕЗНУЮ МОДЕЛЬ / FOR UTILITY MODEL

 (21) 2021/0839.2
(22) 01.09.2021
(45) 29.04.2022

(54) Жасөспірім қыздардың алғашқы дисменореясын диагностикалау тәсілі
Способ диагностики первичной дисменореи у девочек-подростков
Method for diagnosing primary dysmenorrhea in teenage girls

(73) «Марат Оспанов атындағы Батыс Қазақстан медицина университеті» коммерциялық емес
акционерлік қоғамы (KZ)
Некоммерческое акционерное общество «Западно-Казакхстанский медицинский университет
имени Марата Оспанова» (KZ)
«West Kazakhstan Marat Ospanov medical university» non-commercial joint-stock company (KZ)

(72) Аманжолқызы Айнур (KZ) Amanzholkyzy Ainur (KZ)
Аккожина Акмарал Манасовна (KZ) Akkozhdina Akmaral Manasovna (KZ)
Кульжанова Динара Сандибаевна (KZ) Kulzhanova Dinara Sandibayevna (KZ)
Донаева Айнур Ергалиқызы (KZ) Donayeva Ainur Ergalikyzy (KZ)
Тубулбаева Салтанат Ахметжановна (KZ) Tubulbayeva Saltanat Akhmetzhanovna (KZ)



ЭЦҚ қол қойылды
Подписано ЭЦП
Signed with EDS
А. Естаев
А. Естаев
А. Yestayev

«Ұлттық зияткерлік меншік институты» РМҚ директорының м.а.
П.о. директора РГП «Национальный институт интеллектуальной собственности»
Executive director of RSE «National institute of intellectual property»

ҚОСЫМША Ә
Авторлық куәлік

ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫ

РЕСПУБЛИКА КАЗАХСТАН





СВИДЕТЕЛЬСТВО
О ВНЕСЕНИИ СВЕДЕНИЙ В ГОСУДАРСТВЕННЫЙ РЕЕСТР
ПРАВ НА ОБЪЕКТЫ, ОХРАНЯЕМЫЕ АВТОРСКИМ ПРАВОМ
№ 16666 от «14» апреля 2021 года

Фамилия, имя, отчество, (если оно указано в документе, удостоверяющем личность) автора (ов):
ДОНАЕВА АННУР ЕРГАЛЫКЫЗЫ, Аманжолқызы АННУР

Вид объекта авторского права: **ПРОГРАММНОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ**

Название объекта: **ЖАСЫПІРІМ ҚЫЗДАРҒА АРНАЛҒАН САУАТНАМА**

Дата создания объекта: **13.04.2021**



Копия свидетельства размещена в государственном реестре:
"Авторские права" - Единая информационная система: <http://www.kazpatent.kz>

Подлинность документа можно проверить на сайте: www.kazpatent.kz
в разделе «Авторские права» - <http://www.kazpatent.kz>

Подписано ЭЦП

Оспанов Е.К.

ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫ



РЕСПУБЛИКА КАЗАХСТАН

АВТОРЛЫҚ ҚҰҚЫҚПЕН ҚОРҒАЛАТЫН ОБЪЕКТІЛЕРГЕ ҚҰҚЫҚТАРДЫҢ
МЕМЛЕКЕТТІК ТІЗІЛІМГЕ МӘЛІМЕТТЕРДІ ЕНГІЗУ ТУРАЛЫ

КУӘЛІК

2022 жылғы «13» желтоқсан № 31061

Автордың (лардың) жөні, аты, әкесінің аты (егер ол жеке басын куәландыратын құжатта көрсетілсе):
АМАНЖОЛҚЫЗЫ АЙНУР Донаева Айнур Ергалиқызы, Тубулбаева Салтанат Ахмеджановна,
Кульжанова Динара Сандибаевна, Аккожина Акмарал Манасовна

Авторлық құқық объектісі: **ғылыми туынды**

Объектінің атауы: **ОТЧЕТ О научно- исследовательской работе «Особенности метаболизма и состояния минеральной плотности костной ткани у девочек-подростков с первичной дисменореей» (заключительный)**

Объектіні жасаған күні: **28.10.2021**



Құжат түпнұсқасын <http://www.kazpatent.kz/> сайтының
"Авторлық құқық" бөлімінде тексеруге болады. <https://copyright.kazpatent.kz>

Подлинность документа возможно проверить на сайте [kazpatent.kz](http://www.kazpatent.kz)
в разделе «Авторское право» <https://copyright.kazpatent.kz>

ЭЦҚ қол қойылды

Е. Оспанов

ҚОСЫМША

Енгізу актілері

СОГЛАСОВАНО

Заместитель директора ОПЦ
амбулаторно-поликлинической службы
Есенеманова С.М.

[Signature]
10 2021 г.

Қазақстан Республикасы
«Ақтөбе облысының денсаулық сақтау
басқармасы» мемлекеттік қолдау
шаралық жүйесінің



СОГЛАСОВАНО

Проректор по стратегическому развитию,
науке и международному сотрудничеству,
Правления ЗКМУ имени Марата Оспанова
С.С.Сапарбаев.

[Signature]
10 2021 г.

АКТ № 184

внедрения научно-исследовательской работы
НАО ЗКМУ имени Марата Оспанова, кафедра нормальной физиологии

Наименование предложения: Особенности минеральной плотности костной ткани у девочек – подростков с первичной дисменореей.

Работа включена из научно-исследовательских работ, внедрена в инициативном порядке

Форма внедрения лекции-семинары для врачей всех специальностей

Ответственный за внедрение и исполнитель А.Аманжолқызы, Тубулбаева С.А.

Эффективность внедрения лечебно-диагностическая, профилактическая

Предложения, замечания учреждения, осуществляющего внедрение:

Применение ультразвукового остеоденситометрического метода пяточной кости, позволяет оценить состояние минеральной плотности костной ткани, а также определить связь с гинекологическим статусом среди девочек-подростков с первичной дисменореей.

Срок внедрения 05.10.2021 г.

Председатель комиссии

Члены (ответственные за внедрение):

[Signature] Аманжолқызы А.
[Signature] Кульжанова Д.С.
[Signature] Аккожина А.М.
[Signature] Тубулбаева С.М.
[Signature] Донаева А.Е.

Исполнитель

СОГЛАСОВАНО

Директор ЧУ «Актюбинский строитель-
монтажный колледж»

 К.Т. Танаторов


27 10 2021 г.

СОГЛАСОВАНО

Проректор по стратегическому развитию,
науке и международному сотрудничеству,
член Правления ЗКМУ имени Марата Оспанова
С.С. Сапарбаев.



27 10 2021 г.

АКТ № 183

внедрения научно-исследовательской работы
НАО ЗКМУ имени Марата Оспанова, кафедры нормальной физиологии

Наименование предложения: Особенности минеральной плотности костной ткани у девочек – подростков с первичной дисменореей.

Работа включена из научно-исследовательских работ, внедрена в инициативном порядке

Форма внедрения лекции-семинары для врачей всех специальностей

Ответственный за внедрение и исполнитель А.Аманжолкызы, Тубулбаева С.А.

Эффективность внедрения лечебно-диагностическая, профилактическая



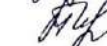

Предложения, замечания учреждения, осуществляющего внедрение:

Применение ультразвукового остеоденситометрического метода пяточной кости, позволяет оценить состояние минеральной плотности костной ткани, а также определить связь с гинекологическим статусом среди девочек-подростков с первичной дисменореей.

Срок внедрения 27.10.2021 г.

Председатель комиссии

Члены (ответственные за внедрение):

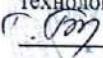
 Аманжолкызы А.
 Кульжанова Д.С.
 Аккожина А.М.
 Тубулбаева С.М.

Исполнитель

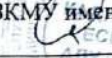


Донаева А.Е.

Н ПРО БКМУ 605-03-2020. Ғылыми-зерттеу жұмысын ендіру акті. Алтыншы басылым.
Ф ПРО ЗКМУ 605-03-2020. Акт внедрения научно-исследовательской работы. Издание шестое.

СОГЛАСОВАНО
Директор ЧУ «Актюбинский технико-
технологический колледж»
 Ким Л.И.

26 10 2021г

СОГЛАСОВАНО
Проректор по стратегическому развитию,
науке и международному сотрудничеству,
член Правления ЗКМУ имени Марата Оспанова
 С.С.Сапарбаев.


28 10 2021г.

АКТ № 182

внедрения научно-исследовательской работы
НАО ЗКМУ имени Марата Оспанова, кафедры нормальной физиологии

Наименование предложения: Особенности минеральной плотности костной ткани у девочек – подростков с первичной дисменореей.

Работа включена из научно-исследовательских работ, внедрена в инициативном порядке

Форма внедрения лекции-семинары для врачей всех специальностей

Ответственный за внедрение и исполнитель А.Аманжолкызы, Тубулбаева С.А.

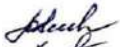

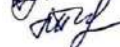

Эффективность внедрения лечебно-диагностическая, профилактическая

Предложения, замечания учреждения, осуществляющего внедрение:


Применение ультразвукового остеоденситометрического метода пяточной кости, позволяет оценить состояние минеральной плотности костной ткани, а также определить связь с гинекологическим статусом среди девочек-подростков с первичной дисменореей.

Срок внедрения 05.10.2021 г.

Председатель комиссии
Члены (ответственные за внедрение):

 Аманжолкызы А.
 Кульжанова Д.С.
 Аккожина А.М.
 Тубулбаева С.М.

Исполнитель

 Донаева А.Е.

Н ПРО БКМУ 605-03-2020. Ғылыми-зерттеу жұмысын ендіру акті. Алтыншы басылым.
Ф ПРО ЗКМУ 605-03-2020. Акт внедрения научно-исследовательской работы. Издание шестое.

СОГЛАСОВАНО
Директор СШ №30 г. Актобе

 ТЕРЕКОВА Ж.У.
25 сәуір 2021 г.



СОГЛАСОВАНО

Проректор по стратегическому развитию,
науке и международному сотрудничеству,
член Правления ЗКМУ имени Марата Оспанова
Сапарбаев.



АКТ № 180

внедрения научно-исследовательской работы
НАО ЗКМУ имени Марата Оспанова, кафедра нормальной физиологии

Наименование предложения: Особенности минеральной плотности костной ткани у девочек – подростков с первичной дисменореей.

Работа включена из научно-исследовательских работ, внедрена в инициативном порядке

Форма внедрения лекции-семинары для врачей всех специальностей

Ответственный за внедрение и исполнитель А.Аманжолкызы, Тубулбаева С.А.

Эффективность внедрения лечебно-диагностическая, профилактическая

Предложения, замечания учреждения, осуществляющего внедрение:






Применение ультразвукового остеоденситометрического метода пяточной кости, позволяет оценить состояние минеральной плотности костной ткани, а также определить связь с гинекологическим статусом среди девочек-подростков с первичной дисменореей.

Срок внедрения

Председатель комиссии

Члены (ответственные за внедрение):

Исполнитель

 Аманжолкызы А.
 Кульжанова Д.С.
 Аккожина А.М.
 Тубулбаева С.А.
 Донаева А.Е.

СОГЛАСОВАНО

Руководитель ГКП "городская
поликлиника №1" на ПХВ ГУ "Управление
здоровья населения Алтаеобластной области"



г.

СОГЛАСОВАНО

Проректор по стратегическому развитию,
науке и международному сотрудничеству,

член Правления ЗКМУ имени Марата Оспанова
С.Сапарбаев.



2021г.

АКТ № 179

внедрения научно-исследовательской работы
НАО ЗКМУ имени Марата Оспанова, кафедра нормальной физиологии

Наименование предложения Особенности состояния минеральной плотности костной ткани у девочек – подростков с первичной дисменореей.

Работа включена из научно-исследовательских работ, внедрена в инициативном порядке

Форма внедрения лекции-семинары для врачей всех специальностей и подростков.

Ответственный за внедрение и исполнитель А.Аманжолкызы, Тубулбаева С.А.

Эффективность внедрения лечебно-диагностическая, профилактическая





Предложения, замечания учреждения, осуществляющего внедрение:

Применение ультразвукового остеоденситометрического метода пяточной кости, позволяет оценить состояние минеральной плотности костной ткани, а также определить связь с гинекологическим статусом среди девочек-подростков с певичной дисменореей.

Срок внедрения

Председатель комиссии

Члены (ответственные за внедрение):

 Аманжолкызы А.
 Кульжанова Д.С.
 Аккожина А.М.
 Тубулбаева С.А.

Исполнитель

 Донаева А.Е.

УТВЕРЖДАЮ
Проректор по учебно-воспитательной работе
ЗКМУ им.Марата Оспанова
Э.К.Исмагулова



АКТ
внедрения по учебно-методической работе

№ 1 26 09 2022 г.

Основание: выписка из протокола кафедрального совещания № 1 от «27» 09 2022 г.
Место проведения: НАО «Западно –Казахстанский медицинский университет им.Марата Оспанова», кафедра нормальной физиологии.

Наименование нововведения: «Механизм действия паратгормона и роль витамина Д в метаболизме костной ткани».

Содержание внедрения: внедрение темы «Механизм действия паратгормона и роль витамина Д в метаболизме костной ткани» как дополнение к теме ПЗ курса «Роль гипоталамо – гипофизарно надпочечниковой системы в регуляции деятельности организма. Общая характеристика желез внутренней секреции» для студентов 2 курса факультета «Общей медицины» по результатам научно-технических проектов на темы «Особенности метаболизма и состояния минеральной плотности костной ткани у девочек подростков с первичной дисменореей» и «Оценка состояния метаболизма и минеральной плотности костной ткани у девочек подростков с первичной дисменореей в казахской популяции».

Работа выполнена: составом ППС кафедры нормальной физиологии.

Специальность: 6В10102 «Общей медицины».

Дисциплина Физиология - 2


Сроки внедрения: 2022 сентябрь – декабрь


Эффективность внедрения: Знание о физиологическом действии паратгормона в формировании костной ткани и недостаточного уровня витамина D позволит в практической медицине своевременно определить риск различных заболеваний и осложнений в подростковом периоде.


Предложения, замечания, осуществляющего внедрение: данное предложение, имеет теоритическую ценность, методически эффективно и может быть рекомендовано к внедрению на уровне кафедры.


Руководитель кафедры:  к.м.н., доцент Калдыбаева А.Т.


Исполнитель:


Аманжолкызы А. 


Калдыбева А.Т. 


Нурғалиева Р.Е. 


Акқожина А.М. 


Донаева А.Е. 


Кульжанова Д.С. 


Омарова А.Б. 


Батырова Т.М. 

Балмағамбетова Ф.К. 


Исаев Г.И. 

Альмаханова М.Ж. 

Бимағанбетова К.С. 

Кемелбеков Б.С. 

СОГЛАСОВАНО

руководитель ДАР 

PhD Н.У.Алекенова

Н ПРО БКМУ 708-07-2022. Оқу-әдістемелік жұмыс бойынша енгізу актісі. Жетінші басылым.
Ф ПРО ЗКМУ 708-07-2022. Акт внедрения по учебно-методической работе. Издание седьмое.