

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

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

**Біріншілік дисменореясы бар жасөспірім қыз балалардағы  
D дәруменінің кортизол деңгейіне әсері**

Білім беру бағдарламасы 8D10102 - «Медицина»

**КУЛЬЖАНОВА ДИНАРА САНДИБАЕВНА**

**Ғылыми кеңесшілері:**

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

**Шетелдік ғылыми кеңесші:**

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

**Ақтөбе, 2024**

## Өзектілігі

Біріншілік дисменорея (БД) жасөспірім қыз балалардың өмір сүру сапасын айтарлықтай төмендететін маңызды медициналық және әлеуметтік мәселе болып табылады. Көптеген зерттеулерге қарамастан, бұл аурудың патогенезі толық зерттелмеген. Соңғы жылдары әртүрлі физиологиялық процестерде, соның ішінде қабыну мен ауырсыну сезімталдығын реттеуде D дәруменінің рөліне қызығушылық артуда. Оның репродуктивті жүйесіне әсерін зерттеуге де қызығушылық артуда.

Біріншілік дисменорея жиі стресс деңгейінің жоғарылауымен бірге жүреді, бұл кортизол концентрациясының жоғарылауымен көрінеді. Кортизол стресс гормоны ретінде көптеген аурулардың, соның ішінде созылмалы ауырсынудың патогенезінде маңызды рөл атқарады. D дәруменінің біріншілік дисменорея ағымына және кортизол деңгейіне әсерін зерттеу оның осы аурудың алдын алу және емдеудегі әлеуетті рөлін бағалауға мүмкіндік береді.

Отандық және шетелдік әріптестердің әдеби деректері бойынша жасөспірім қыздар арасында біріншілік дисменореяның таралуы 8%-дан 90%-ға дейін ауытқиды. Ал әлеуметтік белсенділіктің төмендеуіне және жұмыс қабілеттілігін жоғалтуға әкелетін ауыр бастапқы дисменорея жағдайлардың 15% құрайды, сондықтан бұл патология күресуді қажет ететін күрделі медициналық-әлеуметтік проблема болып табылады.

Қазіргі уақытта әртүрлі емдеу стратегиялары мен тактикасына қатысты жарияланған ғылыми зерттеулердің үлкен саны дисменореяның дамуындағы D дәруменінің деңгейінің маңыздылығын көрсетеді.

D дәрумені көптеген әсерлерімен танымал, өйткені оның рецепторлары дененің әртүрлі тіндерінде, соның ішінде әйелдердің репродуктивті мүшелерінде табылады.

Отандық ғалымдарымыз БД-ны емдеу және түзету позициясынан қарастырса, шет елдердің ғалымдары репродуктивті денсаулығының бұзылуының одан әрі алдын алу үшін жасөспірім қыздардағы БД-ның ықтимал себептерін зерттеді.

Кейбір заттардың теңгерілмеген жетіспеушілігі функционалды ғана емес, сонымен қатар метаболикалық бұзылуларды тудырады. Сондықтан өсіп келе жатқан ағзаның дамуына кері әсер ету нәтижесінде стресс, дұрыс тамақтанбау және маңызды дәрумендер мен минералдардың жетіспеушілігі қыздардың репродуктивті денсаулығына үлкен әсер етеді.

Жақын және алыс шетел ғалымдарының зерттеу нәтижелерінің көпшілігі БД-мен ауыратын науқастардың 70-80% -ында 25(OH) D дәруменінің жеткіліксіз деңгейі бар екенін көрсетті. D дәруменін әртүрлі дозаларда қолдану БД бар науқастарда оның деңгейін жоғарылатады. Қандағы 25(OH) D дәруменінің болуы ауырсынудың қарқындылығы мен ұзақтығын азайтады, осылайша біріншілік дисменореяның ағымын жақсартады.

БД әртүрлі дәрежедегі ауырсынумен бірге жүретіндіктен, жасөспірім қыздар мен әйелдерде физикалық ғана емес, эмоционалдық күйзелістерді де тудырады. Шетелдік авторлардың көптеген ғылыми еңбектерінде

ауырсынуды және стресстің әртүрлі түрлерін зерттеу үшін әртүрлі биоматериалдардағы (қан, сілекей, шаш және зәр) кортизол деңгейі стресстің биомаркері ретінде анықталды.

Сілекейдегі кортизолды талдау стрессті бағалау кезінде танымал әдісі болып келеді. Бұл оның инвазивті еместігіне, қол жетімділігіне және кортизолдың тәуліктік ырғағының толық бейнесін алуға мүмкіндік беретін күні бойы бірнеше рет сынама алу мүмкіндігіне тығыз байланысты.

Зерттеу барысында Индонезия ғалымдары созылмалы біріншілік дисменореясы бар топтағы кортизолдың орташа деңгейі дисменореясы жоқ топқа қарағанда жоғары екенін және екі топтағы кортизол деңгейі қалыпты диапазонда екенін анықтады.

Зерттеулер көрсеткендей, D дәруменінің жетіспеушілігі кортизол деңгейінің жоғарылауымен байланысты болуы мүмкін. Бұл D дәрумені кортизол өндірісін бақылайтын гипоталамус пен гипофиздің қалыпты жұмыс істеуі үшін қажет екендігіне байланысты болуы мүмкін. Оның асып кетуі ауырсынуға сезімталдықтың жоғарылауына әкелуі мүмкін, бұл БД белгілерін күшейтуі мүмкін.

D дәрумені кортизол өндірісімен байланысты гендердің экспрессиясына әсер етуі мүмкін. Зерттеулер көрсеткендей, D дәрумені кортизол синтезіне қатысатын ферменттерді кодтайтын гендердің экспрессиясын азайтады, ал D дәрумені кортизол рецепторларының белсенділігін төмендетеді, бұл жасушалардың кортизолға сезімталдығының төмендеуіне әкеледі. Басқа зерттеулер көрсеткендей, D дәрумені кортизолдың метаболизміне әсер етіп, оның ағзадан шығарылуын тездетеді, осылайша оның деңгейін төмендетеді.

Әртүрлі физиологиялық процестердегі D дәруменінің рөлі туралы көптеген зерттеулерге қарамастан, оның біріншілік дисменорея ағымына және жасөспірім қыздардағы кортизол деңгейіне әсері туралы деректер, әсіресе біздің елімізде шектеулі болып қалады.

Зерттеу идеясының түбегейлі айырмашылығы бар: Біріншіден, Қазақстанда ПД бар жасөспірімдер арасында D дәруменімен емдеу жүргізілмеген; екіншіден, бүкіл әлем бойынша зерттеулерде D витаминінің кортизол деңгейіне және біріншілік дисменорея ағымына әсері туралы қарама-қайшы тұжырымдар көрсетілген. 2021-2023 жж. "Қазақ популяциясындағы біріншілік дисменореясы бар жасөспірім қыз балалардағы сүйек тінінің метаболизмі мен минералды тығыздығының жағдайын бағалау" тақырыбындағы ЖОО ішілік жобаның бұрын алынған нәтижелері біріншілік дисменореясы бар жасөспірім қыз балалар арасында D дәруменінің тапшылығы мен жеткіліксіздігі 58% және 32% құрағанын көрсетеді. Бұл деректер осы зерттеу идеясын дамытудың алғышарты болды.

### **Зерттеу мақсаты:**

Араласуға дейін және одан кейін, біріншілік дисменореясы бар жасөспірім қыз балалардағы D дәруменін профилактикалық қабылдаудың кортизол деңгейіне әсерін бағалау.

### **Зерттеу міндеттері:**

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

### **Ғылыми жаңалығы:**

1. Алғаш рет, Қазақстанда зерттеу аясында біріншілік дисменорея кезінде ауырсынудың қарқындылығын төмендету үшін D дәруменінің профилактикалық дозасы қолданылды.
2. Алғаш рет, Ақтөбе облысында біріншілік дисменореясы бар жасөспірім қыз балалардың қан сарысуындағы 25(OH)D дәрумені мен сілекей құрамындағы кортизол деңгейі бағаланды.
3. Біріншілік дисменореясы бар жасөспірім қыз балалар арасында ВАШ бойынша ауырсынудың қарқындылығы, D дәруменінің деңгейі және кортизолдың тәуліктік ырғағы арасында байланыс орнатылды.

### **Теориялық және тәжірибелік маңыздылығы:**

1. Біріншілік дисменорея кезіндегі ауырсыну қарқындылығын төмендету жолында алдын алу шараларын таңдау әдісі ретінде, жасөспірім қыз балалардағы біріншілік дисменорея ағымына D дәруменінің әсері туралы алынған деректер денсаулық сақтаудың барлық саласындағы дәрігерлер үшін дер кезінде клиникаға дейінгі тексеру үшін қосымша пайдалы ақпарат болатыны сөзсіз.
2. D дәруменінің деңгейі бойынша алынған нәтижелер емдеу хаттамасына өзгерістер мен толықтырулар енгізуге, біріншілік дисменореядағы ауырсыну қарқындылығын ерте диагностикалауға және алдын алуға мүмкіндік береді. Алынған мәліметтерге сүйене отырып, D дәруменінің профилактикалық дозаларын қабылдау жасөспірім қыздардағы біріншілік дисменорея кезінде кешенді емдеудің, алдын алудың және ауырсыну қарқындылығын төмендетудің маңызды құрамдас бөлігі болуы мүмкін.

### **Қорғауға шығарылған ережелер:**

1. БД-мен анықталған жасөспірім қыз балаларда D дәруменін профилактикалық қабылдау сілекейдегі кортизолдың күнделікті ырғағына оң әсер етеді.
2. Профилактикалық дозада (4000 ХБ) D дәруменін қолдану стресс гормонының (кортизол) төмендеуіне, сондай-ақ ауырсыну қарқындылығының төмендеуіне ықпал етеді, бұл жасөспірім қыз балаларда БД ағымының жақсаруына әкеледі.

## **Жұмыстың апробациясы**

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

**Зерттеу нәтижелері ғылыми-практикалық конференцияларда баяндалды:**

1. AP09563004 «Біріншілік дисменореясы бар жасөспірім қыз балалардағы сүйек тінінің минералды тығыздығының жағдайы мен метаболизм ерекшеліктері» атты ғылыми-техникалық жоба аясында өткізілген Дүниежүзілік остеопорозға қарсы күрес күніне орайластырылған Қазақстанның жақын және алыс шетелдердің медициналық білім беру ұйымдары арасында «Қазіргі заманғы медицина: жаңа тәсіл және өзекті зерттеулер» атты халықаралық ғылыми-практикалық конференциясы (Қазақстан, Ақтөбе қаласы, 10 қазан 2021ж.) Литва, Каунас, Medicine volume 57, Supplement 2, 2021. Тақырып: «Vitamin D status in adolescent girls with primary dysmenorrhea», ауызша баяндама;
2. Марат Оспанов атындағы Батыс Қазақстан медицина университетінің студенттік ғылыми қоғамының 65 жылдығына арналған «Ғылым: Кеше, Бүгін, Ертең» атты жас ғалымдардың LXII халықаралық ғылыми конференциясы (Қазақстан, Ақтөбе, 27 сәуір 2023ж). Тақырып: «Эффективность применения витамина D при первичной дисменорее у девочек-подростков», ауызша баяндама;
3. Еуропалық физиологиялық қоғамдар федерациясымен ұйымдастырылған (FEPS) «PHYSIOLOGY IN FOCUS 2023» атты халықаралық ғылыми конференциясы, Эстония, Таллин, 14-16 қыркүйек 2023ж. Тақырып: «Vitamin D and primary dysmenorrhea: RCTs», постерлік баяндама;
4. «Астана медицина университеті» КЕАҚ-ның 60 жылдығына арналған Қазақстан және Орталық Азия физиологтарының халықаралық қатысуымен IX конгресі (Қазақстан, Астана, 19-20 маусым 2024ж). Тақырып: «Evaluating the effectiveness of vitamin D in managing PMS symptoms in adolescent girls with primary dysmenorrhea», ауызша баяндама.

## **Диссертация тақырыбы бойынша жарияланымдар**

Диссертация тақырыбы бойынша 14 ғылыми баспа жұмыстары жарияланды. Оның ішінде халықаралық ғылыми-практикалық конференция жинағында – 4 тезис (соның ішінде 1 постерлік тезис), Web of Science және Scopus ақпараттық базасында индекстелінетін халықаралық журналда – 1 мақала - «European Review for Medical and Pharmacological Sciences» (78 процентиль 2023 ж), Қазақстан Республикасының Білім және ғылым саласында сапаны қамтамасыз ету комитетімен ұсынылған ғылыми басылымдарда – 2 мақала, авторлық құқықпен қорғалатын объектілерге құқықтардың мемлекеттік тізіміне мәліметтерді енгізу - 1, ғылыми зерттеу нәтижелерін енгізуге арналған актілер – 5, Қазақстан Республикасының пайдалы модельге патенті -1 алынды.

## **Автордың жеке қосқан үлесі**

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

## **ЗЕРТТЕУ ОБЪЕКТІСІ МЕН ӘДІСТЕРІ**

Незізгі ғылыми-зерттеу жұмысы қалыпты физиология кафедрасында Марат Оспанов атындағы Батыс Қазақстан медицина университеті деңгейінде құрылған 2022-2023 жылғы гранттық бағдарлама шеңберінде «Біріншілік дисменореясы бар жасөспірім қыздардағы етеккір циклінің нейроэндокриндік реттелуіне D дәруменінің әсері» атты ғылыми-техникалық жобасының фрагменті ретінде орындалды. Бұл ғылыми жұмыс Марат Оспанов атындағы Батыс Қазақстан медицина университеті, қалыпты физиология кафедрасы, «Облыстық перинаталдық орталықтың консультативтік-диагностикалық бөлімі» және КДЗ «OLIMP» зертханасында жүргізілді.

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

Бұл зерттеудің клиникалық базасы «Облыстық перинаталдық орталықтың консультативтік-диагностикалық бөлімінде» орналасқан, ал зертханалық бөлім Ақтөбе қаласы Ғазиза Жұбанова көшесі 3м және Әлия Молдағұлова даңғылы 57в мекен-жайында орналасқан КДЗ «OLIMP» базасында жүргізілді.

**Зерттеу дизайны** екі реттік соқыр плацебомен бақыланатын рандомизацияланған зерттеу.

**Зерттеу объектілері** 13 пен 16 жас аралығындағы біріншілік дисменореямен тіркелген жасөспірім қыздар.

Дәл 13-16 жаста біріншілік дисменорея белгілерінің басталуы және ең ауырлығы жиі байқалады. Бұл жыныстық жетілу кезінде қыздың ағзасында болатын физиологиялық өзгерістерге байланысты. Менархтың орташа жасы 11-14 жасты құрайды.

### **Зерттеуге қосу критерийлері:**

- 13 жастан 16 жасқа дейінгі жасөспірім қыздар;
- қалыптасқан етеккір циклі (21-35 күн ішінде), менархе 1 жыл ішінде;
- алғаш рет анықталған біріншілік дисменорея белгісі;
- визуалды аналогтық шкала (ВАШ) бойынша ауырсынуды 3 баллдан жоғары және 9 баллдан төмен сипаттаған қыз балалар;

### **Зерттеуге қоспау критерийлері:**

- Жамбас мүшелерінің ауытқулары мен аурулары;
- Жамбас қуысына жасалған хирургиялық оталар;
- Анамнезінде анықталған неврологиялық және психиатриялық ауытқулар;
- Гормоналды препараттарды қабылдау.

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

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

Зерттеудің объективтілігін қамтамасыз ету үшін жасөспірім қыздарды топтарға бөлу кездейсоқ іріктеу әдісімен жүзеге асырылды. Зерттеудің бастапқы кезеңінде келген тәуелсіз сарапшы қатысушылардың жалпы санына сәйкес келетін бірегей кездейсоқ сандар тізбегін жасау үшін арнайы бағдарлама қолданылды. Әрі қарай, кездейсоқ тағайындау алгоритмін қолдана отырып, қатысушылар D дәруменін (4000 ХБ, таблеткалар, өндіруші Польша) үш ай бойы күн сайын негізгі топқа (n=96) және плацебо (таблеткалар - түсі, көрінісі, дәмі мен иісі зерттелетін дәріден аумайтын, организмге әсері жоқ дәрі түрі) қабылдайтын бақылау тобына (n=95) бөлінді. Зерттеуге қатысушылар да, зерттеушілер де әр топтың қандай препаратты қабылдайтынын білмеуі үшін дәрілерді тәуелсіз сарапшы орап, таңбалаған. Зерттеу соңында, зерттеушілер қатысушылар нөмірлерінің тізіміне және олардың тиісті дәрілік формаларына ғана жеткізді. Бұл тәсіл жүйелі қателерді азайтуға, зерттеу нәтижелерінің максималды объективтілігін қамтамасыз етуге және негізгі сипаттамалар бойынша топтардың салыстырмалылығын қамтамасыз етуге мүмкіндік берді.

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

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

Жалпы зерттеудің басынан аяғына дейін 191 қыз баланың 167-сі ғана жетті. Қатысушылар санының азаюы негізінен сырқаттануға байланысты (n=9), тұрғылықты жерінің өзгеруіне (n=7) және дәрумен немесе плацебонь уақытылы қабылдамауына (n=8) байланысты болды. Соған қарамастан, жүргізілген талдау зерттеудің статистикалық қуаты топтар арасындағы маңызды айырмашылықтарды анықтау үшін жеткілікті болғанын көрсетті.

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

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

БД бар барлық жасөспірім қыз балалар арасында іштің төменгі бөлігіндегі ауырсынудың органикалық себептерін жоққа шығару мақсатында кіші жамбас мүшелерінің ультрадыбыстық зерттеуі (УДЗ) жүргізілді. Трансабдоминалды УДЗ жасөспірім қыздардағы жамбас мүшелерін тексерудің қауіпсіз және ауырсынусыз әдісі болып табылады. Ол жатыр, аналық бездері, қуық сияқты мүшелерді визуализациялауға және олардың жағдайын бағалауға мүмкіндік берді. Процедура іштің алдыңғы қабырғасы арқылы жүзеге асырылды және қарсы көрсетілімдері болған жоқ. Жамбас мүшелерін жақсы визуализациялау үшін қуық қалыпты түрде толтырылуы үшін зерттеуден 1-1,5 сағат бұрын жеткілікті мөлшерде сұйықтық ішу ұсынылды.

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

Қан сарысуындағы 25(OH) D дәруменінің және сілекейдегі кортизолдың деңгейлерін анықтау КДЗ «ОЛИМП» зертханасында жүргізілді. Талдаулар зерттеудің басында және араласудан кейін үш айдан соң алынды. D дәруменінің деңгейі  $\geq 30$  нг/мл қалыпты, сәйкесінше 20-30 нг/мл жеткіліксіздігі және  $< 20$  нг/мл тапшылығы деп саналды.

Қан сарысуындағы 25(OH) D дәруменінің құрамын анықтау Швейцария «Roshe Diagnostics» компаниясы шығарған «Cobas E411» автоматты иммунологиялық анализаторында орындалатын



хемилюминесценттік иммунологиялық талдау арқылы жүргізілді. 25(OH) D дәруменін анықтау – веноздық қаннан қызыл қақпағы бар қызыл вакутайнерге 3 мл-ге дейін қан жинау арқылы жүргізілді.

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

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

### **Статистикалық талдау әдістері**

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

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

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

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

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

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

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

Айнымалылар мен олардың статистикалық маңыздылығы арасындағы корреляциялық қатынастарды анықтау үшін Spearman ( $r$ ) дәрежелік корреляция коэффициентін және оның маңыздылық деңгейін ( $p$ ) есептей отырып, корреляциялық талдау әдісі қолданылды.  $R$  корреляция коэффициентінің мәндері Чеддок шкаласына сәйкес түсіндірілді: 0,1 – ден аз-байланыс жоқ, 0,1 – 0,3-әлсіз, 0,3 – 0,5-орташа, 0,5 – 0,7-байқалатын, 0,7 – 0,9 – жоғары және 0,9-дан жоғары-өте жоғары. Қателік ықтималдығы деңгейіндегі көрсеткіштер арасындағы айырмашылықтар статистикалық маңызды болып саналды  $p \leq 0,05$ .  $P < 0,01$  мәнінде айырмашылықтардың маңыздылығы өте жоғары деп бағаланды, ал  $p \leq 0,001$  мәні 99,9% - ға тең болды.

Математикалық болжамды модельді құру үшін  $D$  дәрумені қабылдаудың басқа айнымалыларға әсерін бағалау үшін CHAID (chi-square automatic interaction detection) принципі бойынша шешім ағашы әдісі қолданылды.

Бинарлы логистикалық регрессия біріншілік дисменореяның даму ықтималдығының  $D$  дәруменінің деңгейіне және кортизолдың тәуліктік ырғағына тәуелділігін анықтау үшін жүргізілді. Сондай-ақ болжамдық модельдердің сезімталдығы мен ерекшелігі анықталды. Барлық деректер СИ және медианамен жиілік пайызы ретінде көрсетіледі [ $Q1$ ;  $Q3$ ], мұнда  $p < 0,05$  статистикалық маңызды деп саналды.

## **ЗЕРТТЕУ НӘТИЖЕЛЕРІ**

БД бар 167 жасөспірім қыз балалар арасында талдау жасалды. Негізгі және бақылау топтарында жасөспірім қыздардың орташа жасы медиана бойынша 14 [13; 15] және 14 [13; 15] жас, бойы 163 [158; 165] және 160 [157; 165] см, салмағы 50 [46; 55] және 51 [47; 55] кг, ДСИ 19,3 [17,3; 20,9] және 19,7 [17,8; 20,8] кг/м<sup>2</sup>, сонымен қатар ВАШ бойынша ауырсыну қарқындылығы 6 [4; 8] және 6 [4; 8] балды құрады.

Араласуға дейін негізгі және бақылау топтарындағы қан сарысуындағы 25(ОН) D дәруменінің мөлшері туралы бастапқы деректердің салыстырмалы талдауы 11,5 [9,2; 15,9] нг/мл және 13,9 [10,1; 19,9] нг/мл құрады ( $p = 0,163$ ). Араласуға дейін негізгі және бақылау топтарында сілекейдегі кортизол деңгейінде топтар арасында айырмашылықтар болған жоқ. Таңертеңгі кортизол деңгейі 14,8 [8,8; 20,4] нмоль/л және 14,5 [9,8; 20,9] нмоль/л ( $p=0,818$ ), күндізгі кортизол 5,6 [4,1; 8,5] нмоль/л және 5,5 [3,8; 8,2] нмоль/л ( $p=0,712$ ), кешкі кортизол 3,8 [2,1; 5,3] нмоль/л және 3,4 [2,0; 5,5] нмоль/л ( $p=0,639$ ), түнгі кортизол 1,5 [1,5; 3,5] нмоль/л және 1,5 [1,5; 2,5] нмоль/л ( $p=0,437$ ).

Алынған деректер араласуға дейін екі топтың көрсеткіштері арасында айтарлықтай айырмашылықтар болмағанын көрсетті.

### **Араласуға дейін және одан кейінгі БД бар жасөспірім қыз балалар арасында D дәрумені деңгейінің жиілігін талдау.**

Зерттеу басталғанға дейін D дәруменінің жетіспеушілігі жасөспірім қыздардың 17,4% (95% СИ: 11,1-22,4%), тапшылығы 82,6% (95% СИ: 76, 9-88,4%) анықталды.

Зерттеу басталғанға дейін негізгі және бақылау топтарындағы D дәрумені деңгейінің нәтижелері бойынша D дәрумені жеткіліксіздігі бар жасөспірім қыз балалардың саны 11,5% (95% СИ: 4,8 - 18,2%) және 22,5% (95%) құрады. СИ: 13,3 – 31,7%), тапшылық тиісінше 88,5% (95% СИ: 81,8 – 95,2%) және 77,5% (95% СИ: 68,3 – 86,7%) құрады.

Негізгі топта үш ай бойы D дәруменін қабылдағаннан кейін 25(ОН) D дәруменінің қалыпты деңгейі бар жасөспірім қыздардың саны 46% (95% СИ: 35,5 - 56,4%), жеткіліксіздігі 43,7% (95% СИ: 33,3 – 54,1%) және тапшылық 10,3% (95% СИ: 3,9 – 16,7%), бақылау тобында тиісінше жеткіліксіздік 13,8% (95% СИ: 6,2 – 21,3%) және тапшылық 86,2% (95% СИ: 78,7 – 93,8%) құрады.

### **Араласуға дейін және кейін екі топтағы D дәруменінің деңгейін салыстырмалы талдау.**

Әрбір топтағы араласуға дейін және одан кейінгі медиана бойынша D дәруменінің деңгейін салыстырмалы талдау айтарлықтай айырмашылықтарды көрсетті және негізгі топта 11,5 [9,2; 15,9] нг/мл-ден 28,6 [23,5; 36,9] нг/мл-ге көтерілсе ( $p=0,000$ ), ал бақылау тобында 13,7 [10,1; 19,8] нг/мл-ден 11,6 [8,8; 16,5] нг/мл-ге төмендеді ( $p=0,000$ ). 25(ОН) D дәрумені деңгейінің динамикасы топтар арасында айтарлықтай айырмашылықтарды көрсетті. Осылайша, негізгі топтағы 25(ОН)D деңгейі бақылау тобымен салыстырғанда 2,4 есе өсті.

### **Негізгі және бақылау топтарындағы араласуға дейін және одан кейінгі кортизолдың тәуліктік ырғағының салыстырмалы талдауы.**

Кортизолдың тәуліктік ырғағының салыстырмалы талдауында D дәруменін қабылдағанға дейін және одан кейін негізгі топта тәулік ішінде кортизол деңгейінің төмендеуі байқалды. Негізгі топта таңертеңгі

кортизолдың 14,8 [8,8; 20,4] нмоль/л-ден 12,8 [7,5; 18,1] нмоль/л-ге дейін ( $p=0,134$ ), кешкі кортизол 3,8 [2,1; 5,3] нмоль/л-ден 3,1 [1,9; 4,6] нмоль/л-ге төмендеуі ( $p=0,178$ ) және күндізгі кортизолдың 5,6 [4,1; 8,5] нмоль/л-ден 6,0 [3,9; 9,6] нмоль/л-ге ( $p=0,365$ ) және түнгі кортизол 1,5 [1,5; 3,5] нмоль/л-ден 2,0 [1,5; 3,6] нмоль/л-ге дейін сәл жоғарылауы ( $p=0,437$ ) байқалды.

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

Кортизолдың тәуліктік ырғағының салыстырмалы талдауы топтар арасында статистикалық маңызды айырмашылықтарды анықтаған жоқ. Негізгі топтағы араласудан кейін таңертеңгі кортизол 12,8 [7,5; 18,1] нмоль/л және бақылау тобында 10,1 [6,7; 16,1] нмоль/л ( $p=0,907$ ), күндізгі кортизол 6,0 [3,9; 9,6] нмоль/л және 5,5 [3,1; 8,1] нмоль/л ( $p=0,570$ ), кешкі кортизол 3,1 [1,9; 4,6] нмоль/л және 3,3 [2,0; 5,6] нмоль/л ( $p=0,649$ ), түнгі кортизол 2,0 [1,5; 3,6] нмоль/л және 1,7 [1,5; 3,0] нмоль/л ( $p=0,679$ ) құрады. Алынған деректер негізгі және бақылау топтарында кортизолдың діңгейі тәуліктік ырғаққа сәйкес келетінін көрсетті, бұл гипоталамус-гипофиз-бүйрек үсті безі жүйесінің жұмысының сақталуын көрсетеді.

### **Араласуға дейін және кейін екі топта ВАШ бойынша ауырсыну қарқындылығын салыстырмалы талдау.**

Үш ай бойы D дәрумені мен плацебо қабылдауынан кейін екі топта да ВАШ бойынша ауырсыну қарқындылығының төмендеу тенденциясы байқалды. Дегенмен, ауырсыну қарқындылығының ең айқын төмендеуі D дәруменін қабылдаған негізгі топта табылды, 6 [4; 8] баллдан 3 [2; 3] баллға дейін төмендеді, бұл жасөспірім қыздардағы біріншілік дисменорея ағымының айтарлықтай жақсарғанын көрсетті ( $p=0,000$ ). Бақылау тобында ауырсыну қарқындылығының 6 [4; 8] баллдан 5 [4; 6] баллға дейін аздап төмендеуі байқалды ( $p\geq 0,05$ ).

### **Жасөспірім қыз балалар арасында D дәруменінің деңгейі, ауырсыну қарқындылығы және кортизолдың тәуліктік ырғағы арасындағы корреляциялық талдау жүргізілді.**

Корреляциялық талдау араласудан кейін негізгі топта D дәруменінің деңгейі мен ВАШ бойынша ауырсыну қарқындылығы арасында теріс орташа байланыс  $r = -0,3$  ( $p = 0,041$ ) анықталды, бұл D дәрумені деңгейінің төмендеуі БД кезіндегі ауырсыну қарқындылығының жоғарылауымен бірге жүретінін

көрсетеді. Ал бақылау тобында жоғарыда көрсетілген параметрлер арасында байланыс анықталмады.

Негізгі топтағы корреляциялық талдау ауырсыну қарқындылығы мен таңертеңгі кортизол арасында орташа оң байланыс  $r = 0,34$  ( $p = 0,002$ ) анықталды. Сол сияқты түнгі кортизол деңгейі мен ауырсыну қарқындылығы арасында орташа оң қатынасты  $r = 0,38$  ( $p = 0,000$ ) көрсетті, бұл ауырсыну қарқындылығына байланысты күні бойы кортизол деңгейінің өзгеру динамикасын растайды. Сондай-ақ ауырсынудың қарқындылығы мен кешкі кортизол арасында айқын оң байланыс  $r = 0,51$  ( $p = 0,0001$ ) анықталды. Зерттеу нәтижелері ВАШ арқылы бағаланатын ауырсыну қарқындылығының жоғарылауы кортизол деңгейінің жоғарылауымен бірге жүретінін көрсетеді, бұл стресстік реакцияның жоғарылауын көрсетеді.

Негізгі топтағы БД бар жасөспірім қыз балаларда араласуға дейін және одан кейін D дәруменінің кортизол деңгейіне әсерін бағалау кезінде D дәруменінің таңертеңгі ( $r = -0,4$ ,  $p = 0,001$ ) және күндізгі ( $r = -0,3$ ,  $p = 0,04$ ) кортизол деңгейі арасында айтарлықтай орташа теріс корреляция анықталды. D дәруменінің деңгейі неғұрлым жоғары болса, таңертең және түскі уақытта кортизол деңгейі соғұрлым төмендейді. Корреляциялық талдау БД бар жасөспірім қыз балаларда қан сарысуындағы D дәруменінің деңгейі мен кешкі және түнгі сілекейдегі кортизол деңгейі арасында статистикалық айқын байланыс анықталмады. Бақылау тобында, негізгі топпен салыстырғанда, алынған деректер тәуліктік кортизол деңгейі мен D дәруменінің деңгейі арасында айқын байланыстың болуын растамады.

**D дәруменінің профилактикалық дозаларын қабылдау мен ауырсынудың қарқындылығы мен БД бар жасөспірім қыз балалардағы тәуліктік кортизол ырғағының арасындағы байланысты зерттеу үшін регрессиялық талдау жүргізілді.**

Регрессия коэффициенттерінің мәндеріне сүйене отырып, D дәрумені, таңертеңгі және кешкі кортизол факторлары БД ағымының жақсару ықтималдығымен тікелей байланыста. D дәруменін қабылдау БД ықтималдығын 2 есе (95% CI: 1,29-2,98)  $p = 0,002$  төмендетеді, таңертеңгі кортизол деңгейі БД ықтималдығын 3,4 (95% CI: 1,15-9,79) есе азайтса  $p = 0,027$ , кешкі кортизол деңгейі БД ықтималдығын 4,1 (95% CI: 1,12-14,63) есе төмендетеді  $p = 0,033$ .

Алынған регрессия үлгісі статистикалық маңызды ( $p = 0,0001$ ). Нәйджелкерк детерминация коэффициентінің мәніне сүйене отырып, модель (1) ауырсыну қарқындылығының төмендеуімен көрінетін БД ағымында жақсарту ықтималдығының дисперсиясының 17,7% анықтайды.

Алынған нәтижелер біріншілік дисменореяда D дәрумені, кортизол және ауырсыну қарқындылығы арасындағы өзара әрекеттесудің әртүрлі механизмдерінің болуын көрсетеді. Бұл, өз кезегінде, біріншілік дисменореясы бар жасөспірім қыздарда D дәруменінің деңгейі қалыпқа келтірілгенде, ол организмдегі метаболикалық процестерге және кортизолдың төмендеуіне әсер ететін дофамин өндірісіне оң әсер ететініне

байланысты болуы мүмкін, нәтижесінде ауырсыну қарқындылығының төмендеуіне әкеледі.

Алынған нәтижелер бойынша келесі қорытындылар жасалды.

### ҚОРЫТЫНДЫЛАР

1. Араласуға дейін біріншілік дисменореясы бар барлық зерттелген жасөспірім қыз балалар арасында D дәруменінің тапшылығы 82,7%, ал жеткіліксіздігі 16,7% құрады. Араласудан кейін D дәруменінің деңгейі бойынша негізгі және бақылау топтары арасында мәнді айырмашылық анықталды: D дәруменін профилактикалық қабылдағаннан кейін 28,6 [23,5; 36,9] нг/мл, ал плацебо қабылдағаннан кейін сәйкесінше 11,7 [8,8; 17,1] нг/мл құрады.

2. Араласуға дейін және кейін де біріншілік дисменореясы бар зерттелген барлық жасөспірім қыз балалардағы кортизол деңгейінің тәуліктік ырғағы сақталған және екі топ арасында айтарлықтай айырмашылық анықталмады. Дегенмен, негізгі топта бастапқы деңгейімен салыстырғанда кортизолдың таңғы және кешкі деңгейінің төмендеу тенденциясы байқалды, ол өз кезегінде ауырсыну қарқындылығының күні бойына азаюымен көрінді.

3. D дәрумені мен таңғы кортизол  $r=-0,4$  ( $p=0,001$ ) және ауырсыну қарқындылығы  $r=-0,3$  ( $p=0,041$ ) арасында орташа теріс корреляция анықталды. Сондай-ақ, ауырсыну қарқындылығы (ВАШ) мен кешкі кортизол арасында мәнді оң корреляция анықталды  $r=0,51$  ( $p=0,0001$ ). D дәруменін қабылдау БД ықтималдығына және ауырсыну қарқындылығына әсерін 2 есеге төмендетсе (95% СИ: 1,29-2,98)  $p=0,002$ , ал таңертеңгі және кешкі кортизолдың төмендеуі, сәйкесінше 3,4 есе (95% СИ: 1,15-9,79)  $p=0,027$  және 4 есеге (95% сі: 1,12-14,63)  $p=0,033$  төмендетеді.

D дәрумені мен кортизолдың өзара байланысын егжей-тегжейлі саралау үшін қосымша терең зерттеулерді қажет етеді.