

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

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

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

Білім беру бағдарламасы 8D10102 - «Медицина»

ДОНАЕВА АЙНУР ЕРГАЛИҚЫЗЫ

**Ғылыми кеңесші: PhD.,
қауымдастырылған профессор
А. Аманжолқызы**

**Шетелдік ғылыми кеңесшілері: Акушерлік
және гинекология кафедрасы Айн Шамс Университеті, Египет.
MD, профессор Ibrahim A. Abdelazim**

**Литва денсаулық ғылымдары университеті,
MD, PhD., профессор Edgaras Stankevicius**

**Ақтөбе қаласы
2023 жыл**

АННОТАЦИЯСЫ

8D10102—«Медицина» бағдарламасы бойынша, ДОНАЕВА АЙНҰР ЕРГАЛИҚЫЗЫНЫҢ, Философия докторы (PhD) дәрежесін алуға бағытталған «Жасөспірім қыз балалардың біріншілік дисменорея кезіндегі D дәрумені деңгейімен және оның VDR генінің полиморфизмімен байланысы» атты диссертациялық жұмысының аннотациясы

Ғылыми кеңесші: PhD., қауымдастырылған профессор А. Аманжолқызы

Шетелдік ғылыми кеңесші: MD, professor Ibrahim A. Abdelazim

Шетелдік ғылыми кеңесші: MD, PhD., professor Edgaras Stankevicius

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.

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. Әртүрлі аймақтардағы кездесу жиілігіне байланысты ауытқулардың кең ауқымды стандартталған тәсілдердің жоқтығына және этникалық ерекшеліктеріне байланысты.

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. Отандық зерттеушілердің

деректері бойынша БД балалар гинекологының қабылдауында болған 12% жасөспірімді құрады.

Простагландиндердің шектен тыс бөлінуі нәтижесінде жатырдың жиырылу белсенділігінің бұзылуы - біріншілік дисменореяның дәлелденген тұжырымы болып табылады. 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. D дәрумені жатырдың жиырылуы кезінде арахидон қышқылының туындысы прогостагландиндердің 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. Бізге қол жетімді әдебиеттерде БД генетикалық анықтауға қатысты бірнеше зерттеулер ғана табылды. Интерлейкиндер өндірісіне жауап беретін гендердің БД-мен байланысы анықталды. Әртүрлі генотиптер/аллель жиіліктері, VDR rs7975232, rs1544410, rs2228570, rs731236 және қабыну аурулары бар гаплотиптер арасындағы байланыс туралы мәлімет қызығушылық тудырады.

Жасөспірім қыз балалардағы біріншілік дисменореяның жоғары жиілігі, көп факторлы сипаты, патогенезінің механизмдерінің әртүрлілігі 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 дисменореяның(эндометриоздың) дамуына жол бермейді және 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:

- «Ғылым: кеше, бүгін, ертең» атты студенттер мен жас ғалымдардың халықаралық ғылыми конференциясында «Біріншілік дисменорея анықталған жасөспірім қыз баладағы минералды тығыздығы мен сүйек тіні

метаболизмі жағдайын сипаттаған клиникалық жағдай» (29 сәуір, 2021 жыл М.Оспанов атындағы БҚМУ);

- 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 фармацевцияның 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 жұмыс, 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 – 1, 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.

ЗЕРТТЕУ ОБЪЕКТІСІ МЕН ӘДІСТЕРІ

Негізгі ғылыми зерттеу жұмысы 2021-2023жж. бағдарламасы бойынша ғылыми және (немесе) ғылыми-техникалық жобаларды гранттық қаржыландырылған ғылыми-техникалық жоба (12 ай): AP09563004 «Біріншілік дисменореясы бар жасөспірім қыздардағы сүйек тінінің минералды тығыздығы жағдайы мен метаболизмінің ерекшеліктері», тіркеу номері 0121KP00549 және Марат Оспанов атындағы Батыс Қазақстан Мемлекеттік Медицина университеті деңгейінде құрылған 2021-2023жж. 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 кафедрасында орындалды.

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.

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 конфаундтерлер нәтижелерін, бұрмалануы мүмкін фактордың әсер ету бағыты мен өлшемнің есептелген және нақты мәні арасындағы айырмашылықтары жоқ 410 қыз балалар зерттеуге қатысты.

Зерттеу дизайны: «Жағдай-бақылау» дизайні бойынша жүргізілді.

Зерттеу объектісі: Зерттеудің жағдай-бақылау дизайні бойынша зерттелетін үлгі 12 жас пен 17 жас 5 ай 29 күн жас аралығындағы Ақтөбе қаласының жасөспірім қыз балалары салыстыру топтарына ажыратылды: жағдай тобында (n=206) – біріншілік дисменореясы анықталған жасөспірім қыз балалар, ал бақылау тобында (n=204) - етеккір циклы кезінде ауырсынуы жоқ қыз балалардан құралды. Зерттелушілерді іріктеу кездейсоқ іріктеу әдісімен жүргізілді. Жасөспірім қыздардың жалпы саны - 27 972 құрады. Жағдай-бақылау зерттеу дизайны үшін үлгі мөлшерін есептеу "Epi info TM" бағдарламасындағы онлайн-калькулятордың көмегімен есептелді, диапазон пропорциялар түрінде қойылды және мүмкіндіктің болжамды қатынасы-1,0; сенімділік деңгейі – 95% болды. Research Power («Қуат»): биомедициналық зерттеулер үшін бұл көрсеткіш әдетте 80% құрады. 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.

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.

Зерттеудің I клиникалық сатысы:

Зерттеудің негізгі критерийі бойынша клиникалық сатысында жасөспірім қыз балаларды кіші жамбас қуысының органикалық өзгерістерді жоққа шығару үшін (абдоминальды) ультрадыбыстық зерттеу жүргізілді.

Осы зерттеу нәтижесінде қыз балалар зерттеуге қатысуға өз еркімен ақпараттыңдырылған 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.

Біріншілік дисменореяны анықтауда ВАШ-тың 10 балдық 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.

Зерттеудің II зертханалық сатысы:

25(OH)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(OH)D болып табылады. Қан анализінде 25(OH)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.

Прогестерон гормондарының деңгейі зерттелетін материал - қан сарысуы. Анықтау әдісі - қатты фазалы хемилюминисцентті иммуноанализ. Талдау етеккір циклінің 22 - 23-ші күніне жүргізіледі.

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

Генетикалық зерттеу: 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

калыпты 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.

Статистикалық талдау әдістері

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-Уилкстің 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 квартильдер, 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.

ЗЕРТТЕУДЕН АЛЫНҒАН НӘТИЖЕЛЕР

Жалпы жұмыс барысында «Жағдай-бақылау» зерттеуі бойынша, ең алдымен жасөспірім қыз балалардың жалпы физикалық дамуы көрсеткіштерінің сипаттамалық және салыстырмалы талдауы жүргізілді.

Барлық зерттеуге қатысқан жасөспірім қыз балалардың саны 410-ды құрады. Зерттеу топтары жағдай және бақылау топтарына ажыратылды.

Жағдай тобы – біріншілік дисменореясы анықталған қыз балалардың саны $n=206$, яғни етеккір кезіндегі визуалды аналогтық шкала бойынша ауырсынуы анықталған қыз балалар, ал бақылау тобы – қалыпты етеккір циклы анықталған қыз балалар саны $n=204$.

Жағдай және бақылау тобындағы зерттелушілердің сипаттамалық талдау нәтижесі бойынша: орташа жасы жағдай тобында 15,2 (95% СИ: 15-15,5) және бақылау тобында 14,9 (95% СИ: 14,7-15,1) жас шамасын құрады, ($p=0,19$); бой ұзындығы жағдай тобында 159,5 (95% СИ: 158,5 - 160,5) см және бақылау тобында 160,9 (95% СИ: 160,0 - 161,9) см құрады, ($p=0,06$); дене салмағы жағдай тобында 53,7 (95% СИ: 52,5-55) кг және бақылау тобында 54,3 (95% СИ: 53,9 - 55,7) кг құрады ($p=0,1$), дене салмағының индексі бойынша жасөспірім қыз балалардың жағдай тобындағы орташа шамасы 21,1 (95% СИ: 20,7 - 21,5) құраса, ал бақылау тобындағы қыз балалардың дене салмағының индексі 21,2 (95% СИ: 20,8-21,5) құрады ($p=0,17$). Жоғарыда көрсетілген жас шамасы, бой ұзындығы, дене салмағы және дене салмағының индексі көрсеткіштері бойынша екі топ арасында мәнді айырмашылық анықталған жоқ. Менархе жасының медианасы екі топта да 11 жас болып табылды.

Зерттеу міндетін орындай отырып, етеккір циклының фолликулярлы фазасында эстрадиол гормонын және лютеинды фазасы кезеңінде прогестерон гормондарының жағдайына сипаттамалық және екі топ арасында салыстырмалы талдау жүргізілді.

Жасөспірім қыз балалардың қан анализінде эстрадиол гормонының деңгейі бойынша жағдай тобында медианасы 188,0 [109,0; 335,0] пмоль/л орташа мөлшерін құраса, ал бақылау тобында медианасы 262,0 [120,0; 398,0] пмоль/л құрады да яғни, екі топта да эстрадиол гормонының деңгейінің көрсетілген медианалары қалыпты шегінде болды. Салыстыру анализін жүргізу барысында бұл шаманың жағдай тобында төмендегені байқалып, салыстырмалы мәнді айырмашылық екі топ арасында бар екенін көрсетті ($p=0,03$).

Зерттеуге қатысқан жасөспірім қыз балалардың прогестерон гормонының қан сарысуында медианасы екі топ арасында референстік мәнге ие болды. Жағдай тобындағы жасөспірім қыз балалардың қан сарысуындағы прогестерон гормонының медианасы 0,7 [0,4; 2,3] нмоль/л құрады, ал бақылау тобында 0,8 [0,4; 11,4] нмоль/л болды, салыстыру нәтижесі прогестерон гормонының медианасы бойынша зерттеу топтары арасында айырмашылық жоқ екенін көрсетті ($p=0,2$).

Зерттеуге алынған барлық жасөспірім қыз балалардың қан сарысуынан анықталған 25(OH)D дәруменінің деңгейі 15,3 [11,6; 21,1] нг/мл құрады. Әрі қарай бөлінген екі топтағы жасөспірім қыз балалардың 25(OH)D дәрумені деңгейі бойынша да төмен болды, яғни жағдай тобындағы жасөспірім қыз балалардың 25(OH)D дәрумені деңгейі 14,6 [10,6; 19,3] нг/мл, ал бақылау тобында 15,6 [13,0; 23,2] нг/мл болды. Осы көрсетілген шамалар 25(OH)D дәруменінің тапшылығын расстайды <20 нг/мл. Қан сарысуындағы анықталған 25(OH)D дәруменінің деңгейі салыстыру талдауы бойынша бақылау тобына қарағанда жағдай тобында 0,8 нг/мл-ге төмен болды, сәйкесінше екі топ арасында айқын айырмашылық табылды ($p=0,0004$).

Біріншілік дисменорея анықталған жасөспірім қыз балалар арасында 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 дәрумені көрсеткіші бойынша негізгі талдау барасында, ағзаның деңгейіне байланысты – жеткілікті, жеткіліксіз және тапшылық жағдайыларын көрсетеді. Соған сәйкес, негізгі көрсеткіш 25(OH)D дәрумені деңгейінің сипаттамалық талдауы келесі нәтижелерді көрсетті: жағдай тобындағы жасөспірім қыз балалар арасында жеткілікті деңгейінің (>30 нг/мл) медианасы 34 [32,0; 41,0] нг/мл; жеткіліксіз деңгейінің (20 - 30 нг/мл аралығы) медианасы 23 [21,0; 25,0] нг/мл; тапшылық деңгейі (<20 нг/мл) медианасы 13 [10,0; 16,0] нг/мл құрады. Келесі сипаттамалық талдау бақылау тобындағы жасөспірім қыз балалар арасында 25(OH)D дәрумені жеткілікті деңгейінің (>30 нг/мл) медианасы 42 [31,0; 45,0] нг/мл; жеткіліксіз деңгейінің (20 - 30 нг/мл аралығы) медианасы 23 [21,0; 27,0] нг/мл; тапшылық деңгейі (<20 нг/мл) медианасы 14 [12,0; 17,0] нг/мл құрады. Осы берілген екі топ арасында D дәрумені деңгейлері бойынша салыстыру талдау нәтижесі: жеткілікті деңгейі бойынша бақылау тобында D дәрумені деңгейі жағдай тобында 1,2 есе нг/мл төмен болды және мәнді айырмашылық ($p<0,001$) анықталды. Келесі, D дәруменінің жеткіліксіз деңгейі бойынша «жағдай – бақылау» топтары арасындай біркелкі мәнге ие болды, сондықтан салыстырмалы айырмашылық табылған жоқ ($p=0,2$). Бақылау тобындағы 25(OH)D дәруменінің тапшылық деңгейі бойынша жағдай тобындағы жасөспірім қыз балаларға қарағанда 1 нг/мл жоғары болды және салыстырмалы айқын айырмашылық ($p<0,01$) табылды.

Келесі талдау біріншілік дисменореямен коррециялық талдау жүргізілді.

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 етеккірді ауырсыну синдромын күшеюмен сипатталады.

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.

Келесі теріс әлсіз байланыс визуалды аналогтық шкала мен эстрадиол гормоны арасында анықталды, яғни қан сарысуындағы эстрадиол гормонының деңгейі неғұрлым төмендеген сайын, соғырлым визуалды аналогтық шкаланың жоғарылауына алып келеді $r=-0,1$, $p=0,04$.

Келесі байланыс логистикалық регрессионды талдау көмегімен жүргізілді.

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

VDR rs731236 генінің аллелдері мен генотиптерінің жиіліктерін талдау.

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, қаупі бар C аллелі жағдай тобында көбірек кездесуі байқалды.

Әрі қарай VDR rs731236 гені генотиптерінің жиілігін талдай отырып, T/T генотипі жағдай тобында 43% жиілікте ($n=107$), ал бақылау тобында 57% жиілікте ($n=141$) кездесті; T/C генотипі жағдай тобында 59% жиілікте ($n=81$),

ал бақылау тобында 41% жиілікте (n=56) кездесті; C/C гомозиготалы генотипі жағдай тобында 72% жиілікте кездессе (n=18), ал бақылау тобында 28% жиілікте (n=7) анықталды.

Екі топ арасындағы VDR генінің 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 гомозиготалы 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 ($p=0,9$).

T/T және T/C генотиптеріндегі D дәруменінің деңгейі бойынша жағдай және бақылау топтары арасында айқын статистикалық айырмашылық анықталды: T/T ($38,4 \pm 6,5 / 43,5 \pm 3,6$ нг/мл) $p=0,003$ және T/C ($23,6 \pm 2,7 / 24,2 \pm 3,1$ нг/мл) $p=0,01$, C/C ($12,7 \pm 3,7 - 13,4 \pm 3,2$ нг/мл) $p=0,9$.

Жағдай-бақылау дизайны бойынша VDR генінің зерттеу нәтижелерін SNP үшін қолданылатын онлайн калькулятор GEN-expert қолданылды.

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.

Жалпы тұқым қуалаушылықтың моделі бойынша генотиптер жиілігі бойынша жағдай-бақылау топтары үшін қолданылды. T/T генотипі жағдай тобында 0,519% жиілікте, ал бақылау тобында 0,691% жиілікте кездессті, 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.

Біріншілік дисменореяны диагностикалаудағы болжам моделі ретінде шешім ағашын құру.

Алынған шешім ағашы 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 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 ($p=0,001$).

Алынған нәтижелер бойынша келесідей тұжырымдар жасалды.

ТҰЖЫРЫМДАРЫ

1. Жасөспірім қыз балалардың 25(OH)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 T/T ($p=0,003$) және T/C (0,01) генотиптеріндегі D дәруменінің деңгейі бақылау тобымен салыстырғанда айтарлықтай төмен болды, ал C/C генотипінде айырмашылық анықталмады ($p=0,9$).

3. 25(OH)D дәрумені мен ВАШ арасында күшті теріс байланыс анықталды $r=-0,9$ ($p<0,0001$). 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 $R^2=0,84$). T/T жағдай тобында 0,519%, бақылау тобында 0,691%, (OR) 0,48 (95% СИ: 0,32-0,72) T/C жағдай тобында 0,393%, бақылау тобында 0,275% (OR) 1,71 (95% СИ; 1,13-2,60); C/C жағдай тобында 0,087%, бақылау тобында 0,034% (OR) 2,69 (95% СИ; 1,10-6,60), біріншілік дисменорея мен VDR гені

полиморфизмі арасында байланыс анықталды $\chi^2=14,05$. ($p= 0,0009$). Жасөспірім қыз балалар арасындағы D дәруменінің тапшылығы VDR гені полиморфизмінің T/C және C/C генотиптерінің жиілігіне байланысты біріншілік дисменореяның ықтималдылығын 88,9% арттырады ($p=0,001$).