

**НАО «Западно - Казахстанский медицинский университет  
имени Марата Оспанова»**

УДК 577.161.2:618.175-053.6

На правах рукописи

**КУЛЬЖАНОВА ДИНАРА САНДИБАЕВНА**

**«Влияние витамина D на уровень кортизола у девочек-подростков  
с первичной дисменореей»**

Образовательная программа 8D10102 – «Медицина»

Диссертация на соискание научной степени  
доктора философии (PhD)

**Научные консультанты:**

PhD, асс.профессор Аманжолқызы А.,

PhD, к.м.н., асс.профессор Сапарбаев С.С.

**Зарубежный консультант:**

Литовский университет Наук Здоровья

MD, PhD профессор, Stankevicius Edgaras

Республика Казахстан  
Актобе 2024

## СОДЕРЖАНИЕ

<b>НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ</b> .....	4
<b>ОПРЕДЕЛЕНИЯ</b> .....	5
<b>ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ</b> .....	7
<b>ВВЕДЕНИЕ</b> .....	8
<b>1 Современный взгляд о первичной дисменорее у девочек-подростков (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)</b> .....	13
1.1 Взгляд на этиологию и патогенез первичной дисменореи и частота встречаемости.....	13
1.2 Роль дефицита витамина D при первичной дисменорее .....	15
1.2.1 Роль витамина D в регуляции менструального цикла .....	15
1.2.2 Связь между течением первичной дисменореи и дефицитом витамина D .....	16
1.2.3 Влияние витамина D на уровень стресс гормона .....	19
1.3 Влияние стресс гормона на менструальный цикл .....	21
1.3.1 Менструальный цикл и кортизол .....	21
1.3.2 Влияние кортизола на стабильность и функцию менструального цикла .....	24
1.3.3 Роль кортизола в расстройствах настроения, связанных с менструальным циклом .....	25
1.3.4 Исследование связи между кортизолом и интенсивностью боли, связанной с менструальным циклом и колебания уровня кортизола .....	26
<b>2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ</b> .....	27
2.1 Объект и дизайн исследования.....	27
2.2 Оценка интенсивности боли по визуально-аналоговой шкале .....	32
2.3 Лабораторные методы исследования	
2.3.1 Определение содержания витамина D в сыворотке крови .....	33
2.3.2 Определение кортизола в слюне .....	34
2.5 Статистический анализ .....	37
<b>3 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИИ</b> .....	40
3.1 Характеристика физического развития, содержание витамина D и суточного кортизола у обследованных девочек-подростков с ПД до вмешательства.....	40
3.2 Сравнительный анализ содержания витамина D и суточного ритма кортизола до и после вмешательства .....	43
3.3 Характеристика групп по параметрам предменструального синдрома у девочек-подростков с первичной дисменореей до и после вмешательства .....	52
3.4 Корреляционный анализ между витамином D, кортизолом и интенсивности боли.....	55
<b>4 ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ</b> .....	66
<b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ</b> .....	77
<b>ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ</b> .....	78
<b>СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ</b> .....	79

## **ПРИЛОЖЕНИЯ**

ПРИЛОЖЕНИЕ А - Акты внедрения .....	97
ПРИЛОЖЕНИЕ Б – Патент на полезную модель.....	102
ПРИЛОЖЕНИЕ В – Свидетельство о государственной регистрации прав на объект авторского права.....	103

## НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ

В настоящей диссертации использованы ссылки на следующие нормативные документы и стандарты:

ГОСТ 7.32-2001 Межгосударственные стандарт. (Введен взамен ГОСТ 7.32-2017 с 01.02.2019 г. с установлением переходного периода для

ГОСТ 7.32- 2001 до 01.02.2020 г.). Отчет о научно-исследовательской работе. Структура и правила оформления;

ГОСТ 7.1-2003. Межгосударственные стандарт. Библиографическая запись. Библиографическое описание. Общие требования и правила составления.

ГОСТ 7.1 – 84 – Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Библиографическое описание документа. Общие требования и правила составления.

ГОСТ 7.9-95 (ИСО 214-76) – Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Реферат и аннотация. Общие требования.

ГОСТ 7.12-93 – Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Библиографическая запись. Сокращение слов на русском языке. Общие требования и правила.

ГОСТ 2.105-95 Межгосударственный стандарт. Единая система конструкторской документации.

Общие требования к текстовым документам.

Закон Республики Казахстан «О науке» от 18.02.2011 г. № 407-IV ЗРК;

Инструкция по оформлению диссертации и автореферата, утвержденные приказом Председателя ВАК МОН РК №377-Зж от 28.09.2004;

Государственный общеобязательный стандарт послевузовского образования. Докторантура, утвержденный приказом МОН РК от 31 октября 2018 года № 604;

Правила присуждения ученых степеней, утвержденные приказом МОН РК от 31 марта 2011 года № 127;

Приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан от 15 мая 2015 года №348 О внесении изменения в приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан от 12 ноября 2009 года № 697 «Об утверждении Правил проведения медико-биологических экспериментов, доклинических (неклинических) и клинических исследований.

## ОПРЕДЕЛЕНИЯ

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

**Витамин D** - биологически активные вещества (холекальциферол, эргокальциферол, 2,2-дигидроэргокальциферол и другие). Холекальциферол (витамин D3) синтезируется у человека в коже под действием ультрафиолетовых лучей диапазона В, а также поступает в организм человека с пищей.

**Вмешательство** - предпринимаемые меры воздействия, направленные на предотвращение заболевания или снижение риска его развития.

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

**Кортизол** — это гормон, который образуется в коре надпочечников. Регулирует стресс в организме, воздействуя на уровень артериального давления, обмен белков, жиров и углеводов. Биологически активный глюкокортикоидный гормон стероидной природы.

**Кортизол в слюне** - это показатель уровня свободного кортизола, определенный в образце слюны. Определение кортизола в слюне является удобным, информативным и неинвазивным методом исследования.

**Менархе** – это начало менструальной функции у девочки, обусловленное гормональными изменениями в организме.

**Менструация** – это физиологический процесс, при котором отторгается верхний слой слизистой оболочки матки и сопровождается кровотечением.

**Менструальный цикл** – это период от начала одного менструального кровотечения до начала следующего.

**Первичная дисменорея** - функциональное заболевание, не связанное с патологическими изменениями внутренних половых органов; обычно появляется в подростковом возрасте через 1—3 года после менархе, с началом овуляции.

**Плацебо** — это вещество или процедура, не обладающее никакими лечебными свойствами, которая используется в медицинских исследованиях для сравнения с настоящим лекарством.

**Подростковый период** – это интенсивный период роста и развития организма, сопровождающийся глубокими гормональными перестройками.

**Рандомизация** - классическая процедура, которая сводит к минимуму различия между исследуемыми группами. Термин «рандомизация» (от англ. random – сделанный, выбранный наугад, случайный, беспорядочный) при проведении научных исследований означает именно «случайный».

**Двойное слепое плацебо контролируемое рандомизированное исследование** - это золотой стандарт в клинических исследованиях. Метод

позволяет сравнить эффективность нового лечения с эффектом плацебо, исключив влияние субъективных факторов. Пациенты случайным образом распределяются в группы, и ни они, ни исследователи не знают, кто получает настоящее лекарство, а кто – плацебо.

**Репродуктивное здоровье** – это состояние полного физического, психического и социального благополучия, связанное с репродуктивной системой. Оно включает в себя способность забеременеть и родить здорового ребенка, безопасные сексуальные отношения, планирование семьи и предотвращение нежелательной беременности.

**Репродуктивная система** — это сложный биологический механизм, обеспечивающий передачу генетической информации от одного поколения к другому и сохранение вида.

**Респондент** — это субъект (физическое или юридическое лицо), предоставляющий первичные данные для статистического исследования по заданной форме и методам.

**Суточный ритм кортизола** - это естественные колебания уровня кортизола в течение суток. У здоровых людей концентрация кортизола обычно достигает пика рано утром, вскоре после пробуждения, и постепенно снижается в течение дня, достигая минимальных значений ночью. Такой ритм помогает организму адаптироваться к циклам сна и бодрствования.

**Трансабдоминальное ультразвуковое исследование** - безопасный и безболезненный способ обследования органов малого таза (матка, яичники, мочевой пузырь).

**Эффект плацебо** - называют улучшение самочувствия человека благодаря тому, что он верит в эффективность некоторого воздействия, в действительности нейтрального.

## ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ

В настоящем отчете о НИР применяют следующие сокращения и обозначения

АО	Актюбинская область
АКТГ	Адренокортикотропный гормон
ВОЗ/ WHO	Всемирная Организация Здравоохранения/ World Health Organizatio
ВАШ	визуальная аналоговая шкала
ГГНС	Гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система
ЗКМУ	Западно-Казахстанский Медицинский Университет
ИМТ	Индекс массы тела
КДЛ	Клинико-диагностическая лаборатория
КДЦ	Клинико-диагностический центр
ЛГ	Лютеинизирующий гормон
МЕ	Международные единицы
МЗ РК	Министерство Здравоохранения Республики Казахстан
МКБ	Международная классификация болезни
МОН	Министерство образования и науки
МЦ	Менструальный цикл
НИР	Научно-исследовательская работа
НПВП	Не стероидные противовоспалительные препараты
НТП	Научно-технический проект
ОПЦ	Областной перинатальный центр
ПД	Первичная дисменорея
ПМС	Предменструальный синдром
РК	Республика Казахстан
РКИ	Рандомизированное контролируемое исследование
ТОО	Товарищество с ограниченной ответственностью
УЗИ	Ультразвуковое исследование
ФСГ	Фолликулостимулирующий гормон
ЭХЛА	Электрохемилюминесцентный иммуноанализ

## ВВЕДЕНИЕ

### **Актуальность.**

Первичная дисменорея (ПД) представляет собой значимую медико-социальную проблему, существенно снижающую качество жизни девочек-подростков. Несмотря на многочисленные исследования, патогенез этого заболевания до конца не изучен. В последние годы возрастает интерес к роли витамина D в различных физиологических процессах, включая регуляцию воспаления и болевой чувствительности. Также возрастает интерес к изучению его влияния на репродуктивную систему [1].

Первичная дисменорея часто сопровождается повышенным уровнем стресса, что отражается в увеличении концентрации кортизола. Кортизол, как гормон стресса, играет важную роль в патогенезе многих заболеваний, включая хроническую боль. Изучение влияния витамина D на течение первичной дисменореи и уровень кортизола позволит оценить его потенциальную роль в профилактике и лечении этого заболевания [2].

Согласно литературным данным отечественных и зарубежных коллег, распространенность первичной дисменореи среди девочек-подростков варьирует от 8% до 90%. А тяжелое течение первичной дисменореи, которое приводит к снижению социальной активности и утрате работоспособности, составляет 15% случаев, из-за чего данная патология представляет собой серьезную медико-социальную проблему, с которой нужно бороться [3, 4].

В настоящее время большое количество опубликованных научных исследований, связанных с различными стратегиями и тактиками лечения, указывают на значимость уровня витамина D в развитии дисменореи [5, 6].

Витамин D известен своими многочисленными эффектами, так как его рецепторы имеются в различных тканях организма, включая женские репродуктивные органы [7].

Наши отечественные ученые рассматривали ПД с позиции лечения и коррекции, тогда как ученые зарубежных стран исследовали возможные причины возникновения ПД у девочек-подростков для дальнейшей профилактики нарушения репродуктивного здоровья [8].

Некомпенсированный дефицит некоторых веществ вызывает не только функциональные, но и метаболические нарушения. Поэтому, в результате негативных воздействий на развитие растущего организма, такие как стресс, недоедание и дефицит основных витаминов и минералов, оказывают большое влияние на репродуктивное здоровье девочек [9].

Большинство результатов исследований ученых дальнего и ближнего зарубежья показали, что у 70-80% пациенток с ПД наблюдается неадекватный уровень 25(ОН) витамина D. Применение препарата витамина D в разных дозировках у пациентов с ПД увеличивает содержание 25(ОН) витамина D в крови, уменьшает интенсивность и длительность боли, тем самым улучшает течение первичной дисменореи [10].

Так как ПД сопровождается разными степенями болевых ощущений, она



вызывает не только физический, но и эмоциональный стресс у девочек-подростков и молодых женщин. Во многих научных работах зарубежных авторов, для исследования болевого синдрома и различного рода стресса, определялся уровень кортизола в разных биоматериалах (в крови, слюне, волосах и моче) - как биомаркер стресса [11-13].

Анализ слюны на кортизол приобретает все большую популярность как метод оценки стресса. Это связано с его неинвазивностью, доступностью и возможностью многократного взятия проб в течение дня, что позволяет получить более полную картину суточного ритма кортизола [14].

В исследовании ученых из Индонезии выяснили, что средний уровень кортизола в группе с хронической первичной дисменореей был выше, по сравнению с группой без дисменореи, и уровень кортизола в двух группах был в пределах нормы [15].

Исследования показали, что дефицит витамина D может быть связан с повышенным уровнем кортизола. Это может быть связано с тем, что витамин D необходим для нормального функционирования гипоталамуса и гипофиза, которые контролируют выработку кортизола. Избыток которого может привести к повышению чувствительности к боли, что может усилить симптомы ПД [16].

Витамин D может влиять на экспрессию генов, связанных с выработкой кортизола. Исследования показали, что витамин D может снижать экспрессию генов, кодирующих ферменты, участвующие в синтезе кортизола, также витамин D может снижать активность рецепторов кортизола, что приводит к снижению чувствительности клеток к кортизолу. Результаты других исследований показали, что витамин D может влиять на метаболизм кортизола, ускоряя его выведение из организма, тем самым приводит к снижению его уровня [17].

Несмотря большому количеству исследований, посвященных роли витамина D в различных физиологических процессах, данные о его влиянии на течение первичной дисменореи и уровень кортизола у девочек-подростков остаются ограниченными, особенно в нашей стране [18].

Идея исследования имеет принципиальное отличие: во-первых, в Казахстане не проводилось лечение с витамином D среди подростков с ПД; во-вторых, в исследованиях по всему миру показаны противоречивые выводы о влиянии витамина D на уровень кортизола и течение первичной дисменореи.

Идея исследования имеет принципиальное отличие: во-первых, в Казахстане не проводилось лечение витамином D среди подростков с ПД; во-вторых, в исследованиях по всему миру показаны противоречивые выводы о влиянии витамина D на уровень кортизола и течение первичной дисменореи. Ранее полученные результаты внутривузовского проекта на тему «Оценка состояния метаболизма и минеральной плотности костной ткани у девочек-подростков с первичной дисменореей в казахской популяции» 2021-2023 гг., свидетельствует, что среди девочек-подростков с первичной дисменореей дефицит и недостаточность витамина D составил 58% и 27%. Эти данные

явились предпосылкой для развития идеи данного исследования [19].

**Цель исследования:** Оценить влияние профилактического приема витамина D на уровень кортизола у девочек-подростков с первичной дисменореей до и после вмешательства.

**Для достижения цели поставлены следующие задачи:**

- 1 Сравнить уровень витамина D у девочек-подростков с первичной дисменореей до и после вмешательства.
- 2 Исследовать суточный ритм кортизола в слюне у девочек-подростков с первичной дисменореей до и после вмешательства.
- 3 Изучить взаимосвязь профилактического приема витамина D с уровнем кортизола и интенсивностью боли у девочек-подростков с первичной дисменореей.

**Научная новизна исследования:**

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

Впервые оценены уровни 25(OH) витамина D в сыворотке крови и кортизола в слюне у девочек-подростков с первичной дисменореей в Актюбинской области.

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

**Теоретическая и практическая значимость:**

- 1 Полученные данные о влиянии витамина D на течение первичной дисменореей и интенсивность боли у девочек-подростков несомненно, станут дополнительной полезной информацией своевременного доклинического обследования для врачей всех сфер здравоохранения, как метод выбора профилактических мероприятий по снижению интенсивности при ПД.
- 2 Полученные результаты по уровню витамина D позволят внести изменения и дополнения в протокол лечения, ранней диагностики и профилактики интенсивности боли при первичной дисменорее. От полученных данных при приеме профилактических доз витамина D могут стать важным компонентом комплексного лечения, профилактики и снижение интенсивности боли при первичной дисменорее у девочек-подростков.

**Основные положения, выносимые на защиту:**

- 1 Влияние содержания витамина D в крови и уровня кортизола в слюне на течение ПД у девочек-подростков.
- 2 Коррекция содержания витамина D в крови у девочек-подростков с

ПД оказывают положительное влияние на уровень кортизола в слюне.

3 Применение витамина D в профилактических дозах (4000МЕ) способствует снижению гормона стресса (кортизола), также снижению интенсивности боли, что в конечном итоге приводит к улучшению течения ПД у девочек-подростков.

### **Апробация работы.**

Основные положения диссертационной работы изложены на расширенных заседаниях Ученого совета и научно-проблемной комиссии Западно-Казахстанского медицинского университета имени Марата Оспанова.

### **Результаты проведенного исследования представлены на:**

1. Международная научно - практическая конференция «Современная медицина: новый подход и актуальные исследования» среди медицинских организаций образования Казахстана, ближнего и дальнего зарубежья, приуроченной ко дню Всемирного дня борьбы с остеопорозом, проводимая в рамках НТП по теме "Особенности метаболизма и состояния минеральной плотности костной ткани у девочек-подростков с первичной дисменореей" AP09563004 Литва, Каунас, Medicine volume 57, Supplement 2, 2021 (Казахстан, г.Актобе, 20 октябрь 2021г.). Тема: «Vitamin D status in adolescent girls with primary dysmenorrhea», устный доклад;
2. LXII Международная научная конференция молодых ученых «Наука: Вчера, Сегодня, Завтра», посвященная 65-летию студенческого научного общества Западно - Казахстанского медицинского университета имени Марата Оспанова Республика Казахстан, город Актобе, 27 апреля 2023 г. Актобе, Казахстан. Тема: «Эффективность применения витамина D при первичной дисменорее у девочек-подростков», устный доклад;
3. Conference “PHYSIOLOGY IN FOCUS 2023” («Физиология в фокусе 2023»), организованная Федерацией европейских физиологических обществ (FEPS), 14-16 сентября 2023 г., Таллин, Эстония. Тема: «Vitamin D and primary dysmenorrhea: RCTs», постерный доклад;
4. IX Съезд физиологов Казахстана и Средней Азии с международным участием, посвященный 60-летию НАО «Медицинский университет Астана» 20-21 июня 2024 г. на базе НАО «Медицинский университет Астана», г. Астана, Казахстан. Тема: «Evaluating the effectiveness of vitamin D in managing PMS symptoms in adolescent girls with primary dysmenorrhea», устный доклад.

### **Публикации по теме диссертации.**

По теме диссертации опубликовано 14 научных печатных работ, из них 1 статья - в международном журнале, индексируемом в информационной базе Web of Science и Scopus – «European Review for Medical and Pharmacological Sciences» (78 перцентиль в 2023 г); 2 статьи - в научных изданиях, рекомендованных Комитетом по обеспечению качества в области и науки Республики Казахстан; 3 тезиса – в сборниках международных конференций, 1 – постерный тезис, 1 - патент на полезную модель РК, 1 - авторское свидетельство, 5 - акты внедрения.

### **Личный вклад автора.**

Автором проводился набор участниц в исследование, получение письменного информированного согласия у родителей (или опекунов) и девочек-подростков на участие и проведения лабораторных исследований, направление на лабораторное исследование, мониторинг участниц до и после вмешательства, формирование электронной базы данных, выполнение статистической обработки и анализа полученных результатов исследования. Автором написаны главы диссертационной работы, подготовлены публикации и доклады.

### **Структура и объем работы.**

Диссертация изложена на 103 страницах компьютерного текста и включает следующие разделы: введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты исследований, обсуждение полученных результатов, заключение, выводы, практические рекомендации, список литературы, приложения.

Библиография включает 216 источников, в том числе 185 зарубежных и 31 отечественных источников научной литературы. Докторская диссертация иллюстрирована 12 таблицами и 24 рисунками, которые отражают суть проведенной научной работы. По материалам диссертации опубликовано 6 научных работ, в том числе 3 статьи и 3 тезисов.

# **1 Современный взгляд о первичной дисменорее у девочек-подростков (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**

## **1.1 Взгляд на этиологию и патогенез первичной дисменореи и частота встречаемости**

Дети и подростки являются важнейшим ресурсом для любого общества. Их репродуктивное здоровье напрямую связано с демографическими процессами и здоровьем будущих поколений. Поэтому научное обоснование и практическое внедрение мер, направленных на сохранение и укрепление репродуктивного здоровья подростков, является актуальной задачей [20].

Пубертатный период – это время стремительных физиологических и психологических изменений, вызванных гормональной перестройкой организма. Повышенная секреция половых гормонов стимулирует глубокие преобразования в нейроэндокринной системе, что проявляется в развитии вторичных половых признаков, изменении роста и метаболизма [21].

В период подросткового возраста происходят значительные изменения в физическом и психическом состоянии организма. В связи с незрелостью гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы, нарушения менструального цикла в этот период являются распространенным явлением и могут ухудшить общее состояние, как подростков, так и их родителей. Проблемы могут быть разными: обильные кровотечения, болезненные менструации, нерегулярные циклы, задержки месячных и т.д. Такие проблемы могут стать причиной обращения к врачу, а дисменорея (или тазовые боли) может привести к пропуску занятий в школе [22].

Забота о репродуктивном здоровье определяется как совокупность методов, способов, технологий и услуг, которые способствуют репродуктивному здоровью и благополучию путем предотвращения и решения проблем репродуктивной сферы. Результаты многочисленных исследований в разных странах, убедительно показали, что для раннего выявления и лечения заболеваний, приводящих к ограничению репродуктивной функции, необходимы периодические осмотры детей и подростков акушер-гинекологом и другими специалистами по показаниям [23].

Ранее полученные результаты по теме «Состояние минеральной плотности и особенности метаболизма костной ткани у подростков Западного Казахстана» (фрагмента научно-технического проекта «Разработка новых технологий охраны здоровья детей и репродуктивного здоровья» 2014-2016гг.) среди условно здоровых подростков на недостаточность и дефицит витамина D у девочек больше по сравнению с обследованными мальчиками, перечисленные данные свидетельствуют о рассмотрении повышения статуса витамина D. Так же в теме проекта МОН РК «Особенности метаболизма и состояния минеральной плотности костной ткани у девочек-подростков с первичной дисменореей» среди девочек-подростков с первичной дисменореей дефицит и недостаточность витамина D составил соответственно: 58% и 32%, вышеуказанные результаты явились обстоятельством для развития идеи планируемого исследования [24].

На сегодняшний день одной из актуальных проблем детской подростковой

гинекологии является дисменорея [25].

Дисменорея – это циклический синдром, характеризующийся приступами боли внизу живота, возникающими регулярно перед менструацией или во время нее. Патогенез дисменореи многофакторен и включает в себя спазмы матки, воспалительные процессы, нейрогенные механизмы и гормональные дисбалансы. [26].

Симптомы первичной дисменореи (ПД) включают надлобковую боль, вызванную спазмами матки, которая проявляется перед или во время менструации при отсутствии патологических состояний малого таза. Данная форма дисменореи встречается у половины женщин в период менструации, что может приводить к прерыванию образовательного и трудового графика, а также к экономическим проблемам [27].

За несколько дней до, во время или после менструации могут появиться симптомы в нижней части живота (таза), известные как менструальные боли. Обычно дискомфорт начинает ослабевать через два-три дня после начала менструации и достигает максимума примерно через 24 часа. Однако это может быть и едва заметная, постоянная ноющая боль. Боль обычно бывает судорожной или сильной, то появляется, то исчезает. Иногда она может распространяться на ноги и поясницу. Для многих женщин менструальная боль - обычное явление, хотя интенсивность и продолжительность дискомфорта могут существенно различаться. На самом деле некоторые женщины практически не испытывают боли во время менструации, в то время как другие испытывают сильные спазмы [28].

Дисменорея может быть общим фактором риска хронической боли, хотя неясно, увеличивает ли первичная дисменорея риск хронической боли. Учитывая, что подростковый возраст является чувствительным периодом для развития нервной системы, проясняется роль первичной дисменореи в хронизации боли [29].

Дисменорея характеризуется как первичный при отсутствии основного органического заболевания и как вторичный при наличии признаков патологии органов малого таза, а также представляет эмоциональные, вегетативно-сосудистые, обменные и эндокринные расстройства. Эти же данные может являться предиктором других заболеваний и патологических процессов, которые в подростковом возрасте проявляются как первичная дисменорея (ПД).

Девушки-подростки, страдающие дисменореей, имеют повышенную вероятность развития различных нарушений менструального цикла и заболеваний репродуктивной системы в будущем [30].

Анализ научных работ показывает, что первичная дисменорея является распространенной проблемой среди подростков, встречаясь у 8-90% девочек. Причем в 15% случаев болезненные менструации настолько интенсивны, что приводят к серьезным ограничениям в повседневной жизни и учебе, что делает эту проблему актуальной для здравоохранения и социальной сферы. [31].

Согласно данным ВОЗ, распространенность дисменореи среди девушек и женщин репродуктивного возраста высока, достигая 94% среди подростков и 8,8% среди женщин 19-41 лет. Это состояние значительно ухудшает качество жизни и может приводить к социальной дезадаптации [32].

Как показало исследование индийских ученых, более двух третей девушек-подростков (67,2%) сталкиваются с болезненными менструациями. [33].

Болезненные менструации (дисменорея) очень распространены среди подростков и женщин. По данным исследований, от 35% до 93% российских девушек-подростков сталкиваются с этой проблемой. В США этот показатель достигает 50% среди женщин репродуктивного возраста [34].

Исследование алматинских ученых показало, что лишь 12,9% женщин и девушек с болезненными менструациями обращаются к врачам. Необходимо более тщательное обследование пациенток для выявления причин дисменореи и разработки эффективных методов лечения [35-37].

Другие наши отечественные ученые рассматривали ПД с позиции лечения и коррекции, тогда как ученые разных стран исследовали возможные причины возникновения ПД у девочек-подростков для дальнейшей профилактики нарушения репродуктивного здоровья [38-42].

Согласно исследованиям, первичная дисменорея может значительно ухудшать качество жизни, особенно у женщин с сопутствующими заболеваниями.

## **1.2 Роль дефицита витамина D при первичной дисменорее**

### **1.2.1 Роль витамина D в регуляции менструального цикла**

Витамин D, известный также как "витамин солнца", приобрел значительное внимание в последние годы благодаря своим многочисленным физиологическим функциям. В частности, его влияние на репродуктивное здоровье, в том числе на менструальный цикл, стало предметом различных исследований. Это краткое исследование рассматривает роль витамина D в регуляции менструального цикла, а также его возможное воздействие на гормональный баланс [43, 44].

Витамин D может оказывать влияние на репродуктивную систему через несколько механизмов. Во-первых, его активная форма, кальцитриол, связывается с витаминными D-рецепторами (VDR), которые обнаруживаются почти во всех тканях организма, включая половые органы. Это связывание может влиять на экспрессию генов, связанных с репродуктивными функциями и гормональной регуляцией [45, 46].

Исследования показывают, что витамин D может играть роль в синтезе половых гормонов, таких как эстроген и прогестерон, которые являются ключевыми регуляторами менструального цикла. Например, низкие уровни витамина D ассоциируются с нарушениями в секреции этих гормонов, что может приводить к нерегулярным менструальным циклам. Дополнение рациона витамином D может помочь нормализовать менструальный цикл и улучшить общее состояние организма [47, 48].

Недавние исследования выявили тесную связь между дефицитом витамина D и нарушениями менструального цикла у женщин, в частности, при синдроме поликистозных яичников. Низкий уровень витамина D может усугублять симптомы этого заболевания и способствовать нерегулярным

менструациям. Прием добавок витамина D рассматривается как перспективный подход к нормализации менструального цикла у пациенток с подобными нарушениями [49, 50].

Витамин D играет важную роль в регуляции уровня инсулина в организме. Поскольку инсулинорезистентность часто сопровождается нарушениями менструального цикла, поддержание достаточного уровня витамина D может способствовать нормализации гормонального фона и восстановлению регулярных менструаций [51].

Таким образом, витамин D играет важную роль в регуляции менструального цикла посредством влияния на гормональный баланс и метаболические процессы. Однако потребуется дальнейшее исследование, чтобы полностью понять механизмы его действия и потенциальные терапевтические эффекты. Важно отметить, что уровень витамина D можно оптимизировать через доступ к солнечному свету и использование добавок, однако все изменения в режиме должны обсуждаться с медицинским специалистом. Взаимосвязь витамина D и репродуктивного здоровья остается актуальной темой для дальнейшего изучения, что подчеркивает важность этого витамина в женском здоровье.

### **1.2.2 Связь между течением первичной дисменореи и дефицитом витамина D**

Для подростков первичная дисменорея является самой распространенной гинекологической жалобой. Обычные методы лечения включают применение нестероидных противовоспалительных препаратов и гормональных контрацептивов, но все больше людей проявляют интерес к комплементарной и альтернативной медицине [52-54].

Анализ различных исследований позволяет предположить, что дефицит витамина D может играть определенную роль в развитии первичной дисменореи [56-58].

Некомпенсированный дефицит некоторых веществ вызывает не только функциональные, но и метаболические нарушения. Поэтому, в результате негативных воздействий на развитие растущего организма, такие как стресс, недоедание и дефицит основных витаминов и минералов, оказывают большое влияние на репродуктивное здоровье девочек [59, 60].

Широкое распространение рецепторов витамина D в организме женщины, в том числе в репродуктивных органах, свидетельствует о его многостороннем влиянии на репродуктивную функцию [61].

Экспрессия 1 $\alpha$ -гидроксилазы в децидуальных клетках и широкое распространение витамина D-рецепторов указывают на потенциальную роль витамина D в патогенезе первичной дисменореи, что может быть связано с диетическими факторами [62, 63].

Согласно данным исследования Жуковской И.Г. и коллег, дефицит витамина D зафиксирован у почти 19% пациенток, а недостаточность – у почти 30%. При этом, несмотря на различия в возрасте, статистически значимых различий в распространенности дефицита и недостаточности



витамина D между группами не обнаружено. Однако авторы отмечают тенденцию к увеличению частоты недостаточности витамина D в постменопаузе по сравнению с репродуктивным и пременопаузальным периодами [64].

Рандомизированное контролируемое исследование, проведенное турецкими исследователями, выявило статистически значимую положительную связь между уровнем витамина D и интенсивностью боли при первичной дисменорее, чем ниже уровень витамина D в крови у женщин с первичной дисменореей, тем сильнее выражены у них болевые ощущения во время менструации. Кроме того, анализ результатов исследования показал, что дефицит витамина D является более распространенным явлением среди молодых женщин (18-25 лет), страдающих первичной дисменореей. Это свидетельствует о возможной роли дефицита витамина D в патогенезе данного заболевания [65].

Анализ данных, полученных в ходе исследования турецкими учеными, показал, что существует статистически значимая отрицательная корреляция между уровнем витамина D в сыворотке крови и выраженностью симптомов первичной дисменореи. Дополнительный прием витамина D среди женщин репродуктивного возраста (18-30 лет) позволил значительно снизить интенсивность боли и улучшить общее состояние [66].

Иранские исследователи выдвинули и подтвердили гипотезу о том, что высокие дозы витамина D могут положительно влиять на течение предменструального синдрома и первичной дисменореи. Результаты исследования продемонстрировали значительное снижение выраженности клинических проявлений этих заболеваний у женщин, получавших витамин D. Это можно объяснить тем, что витамин D может модулировать патофизиологические процессы, лежащие в основе развития предменструального синдрома и первичной дисменореи [67].

В исследовании, проведенном в Италии, изучалось влияние витамина D на первичную дисменорею. В выборку вошли 40 женщин в возрасте 18–40 лет с 4 последовательными болезненными периодами за последние 6 месяцев. Женщины были рандомизированы в группу из 20 женщин, которые получили однократную пероральную дозу 300 000 МЕ витамина D (холекальциферол) за 5 дней до следующего менструального цикла, а другая группа из 20 женщин получала плацебо. Наблюдалась отрицательная корреляция между исходной оценкой боли при дисменорее и уровнем 25-гидроксивитамина D<sub>3</sub> ( $r = 0,36$ ,  $p = 0,2$ ). Исследователи обнаружили значительное уменьшение боли при дисменорее в группе витамина D по сравнению с группой плацебо в следующие 2 менструации ( $p < 0,01$ ). Высокая распространенность дефицита витамина D среди итальянок репродуктивного возраста ограничивает возможность однозначной интерпретации полученных результатов. Тем не менее, исследование продемонстрировало, что витамин-D терапия может быть эффективна для краткосрочного облегчения симптомов дисменореи у женщин с эндометриозом и без него, независимо от исходного уровня витамина D [68].

В проведенном исследовании среди 398 молодых турецких женщин было выявлено, что страдавших дефицитом витамина D составило 44,5% (уровень  $<12$  нг/мл). Рандомизированное контролируемое исследование, проведенное той же группой авторов, показало наличие статистически значимой положительной корреляции между содержанием витамина D в сыворотке крови и интенсивностью боли, оцениваемая по визуально-аналоговой шкале (ВАШ), у женщин с первичной дисменореей. Также наблюдалось значимое снижение содержания витамина D у женщин с дисменореей, что подтверждает гипотезу о возможной роли дефицита витамина D в патогенезе данного заболевания [69, 70].

Результаты исследования иранских ученых показали, что лечение дефицита витамина D у пациентов с ПД уменьшает боль при дисменорее. После двух месяцев лечения концентрация витамина D в сыворотке крови значительно повысилась в группе принимавшей витамин D, но не в группе принимавшей плацебо, и между группами наблюдалась значимое различие по содержанию витамина D ( $p \leq 0,001$ ) [71].

Исследование иранских ученых показало, что восполнение дефицита витамина D путем приема высоких доз (50 000 МЕ в неделю) в течение восьми недель среди женщин, у которых был выявлен тяжелый и умеренный дефицит витамина D, привело к снижению интенсивности боли и потребности в применении нестероидных противовоспалительных препаратов у пациентов с первичной дисменореей и дефицитом витамина D [72].

На основании полученных данных можно предположить, что витамин D может выступать как терапевтическая мишень при лечении предменструального синдрома. Способность витамина D модулировать экспрессию генов и клеточную сигнализацию обуславливает его многогранное биологическое действие и позволяет рассматривать его в качестве потенциального терапевтического средства для коррекции нарушений, лежащих в основе предменструального синдрома [73].

Исследования турецких и индийских ученых выявили сильную обратную зависимость между уровнем витамина D в организме и интенсивностью болевых ощущений при первичной дисменорее, оцениваемой по визуально-аналоговой шкале (коэффициент корреляции  $r = -0,61$ ). Кроме того, отмечено значительное снижение концентрации витамина D у пациенток с дисменореей, что указывает на возможную причинно-следственную связь между дефицитом витамина D и развитием болевого синдрома при менструации [74, 75].

В ходе исследования, проведенного иранскими учеными, была продемонстрирована эффективность заместительной терапии витамином D у пациенток с первичной дисменореей. Двухмесячный курс лечения привел к достоверному повышению уровня витамина D в сыворотке крови ( $p \leq 0,001$ ) в группе вмешательства по сравнению с плацебо-группой и сопровождался значительным снижением интенсивности болевых ощущений и уменьшением потребности в нестероидных противовоспалительных препаратах [76].

### **1.2.3 Влияние витамина D на уровень стресс гормона**

Причины развития ПД различны и полностью не ясны. На сегодняшний день ПД среди девочек-подростков является очень актуальной во всем мире и требуют дополнительных исследований.

Гормональный дисбаланс – это один из факторов, который может играть роль в развитии ПД. Учитывая гормональные изменения, происходящие во время менструального цикла, в различных исследованиях изучались связи уровней кортизола с отдельными фазами менструального цикла. Избыток которого может привести к повышению чувствительности к боли, что может усилить симптомы ПД [77-79].

Во многих зарубежных исследованиях ученые пришли к выводу что одной из причины ПД также может быть дефицит витамина D в крови. Исследования российских авторов показали, что дефицит витамина D может быть связан с повышенным уровнем кортизола [80, 81].

Это может быть связано с тем, что витамин D необходим для нормального функционирования гипоталамуса и гипофиза, которые контролируют выработку кортизола. Исследование финских ученых показало, что витамин D ингибирует экспрессию генов, кодирующих ферменты стероидогенеза, что приводит к снижению синтеза глюкокортикоидов, таких как кортизол. Кроме того, витамин D уменьшает количество глюкокортикоидных рецепторов в клетках, снижая таким образом чувствительность тканей к гормональному воздействию [82].

Результаты польских исследователей показали, что витамин D может влиять на метаболизм кортизола, ускоряя его выведение из организма, тем самым приводит к снижению его уровня [83].

Исследования иранских ученых показали, что прием добавок витамина D может снижать уровень кортизола у людей с дефицитом витамина D. Например, в одном исследовании было показано, что прием 2000 МЕ витамина D в день в течение 8 недель снижал уровень кортизола в сыворотке крови на 18% у людей с дефицитом витамина D [84].

Витамин D может оказывать положительное влияние на уровень кортизола, помогая снизить его уровень у людей с дефицитом витамина D. Также уменьшая интенсивность боли, улучшает течение ПД у девочек-подростков [85].

Hansen A.L. и соавторы в своем исследовании пришли к выводу, что добавки витамина D в зимний период положительно влияют на устойчивость к стрессу весной. Хотя и суточный уровень кортизола был ниже после приема витамина D, значимых различий и взаимосвязи с витамином D не было выявлено. Это дает возможность для будущих углубленных исследований влияния добавок витамина D на устойчивость к стрессу у других групп населения [86].

Так как ПД сопровождается разными степенями болевых ощущений, она вызывает не только физический, но и эмоциональный стресс у девочек-подростков и женщин. Во многих научных работах зарубежных авторов, для исследования болевого синдрома и различного рода стресса, определялся

уровень кортизола в разных биоматериалах (в крови, слюне, волосах и моче) - как биомаркер стресса [87-89].

Изменения уровня кортизола подчеркивается значимыми изменениями нейроэндокринной регуляции, главным образом в виде нарушения функции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы [90, 91].

Усиление секреции кортизола, отражающее гиперактивность гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, оказывает многофакторное влияние на репродуктивную систему, преимущественно ингибируя ее функции. Существуют основания полагать, что повышенный уровень кортизола играет значимую роль в патогенезе болевого и вегетативного синдромов, характерных для первичной дисменореи у подростков [92].

Соответствующая ранняя диагностика необходима для профилактики возможных осложнений, связанных с репродуктивной функцией. В целом у девочек с ПД характерна повышенная психическая утомляемость, тревожность и напряженность в сочетании с хроническим эмоциональным стрессом [93].

Результаты многочисленных исследований показали, что повышенные уровни кортизола ухудшает сон, возбуждение ЦНС, угнетение выработки гормонов гипофиза, снижает минеральную плотность кости. А также повышенный уровень кортизола, гипоэстрогения и другие маркеры воспаления могут влиять на течение ПД [94, 95].

По результатам исследования российских авторов до начала лечения содержание кортизола в слюне было повышено у 79% девочек. С помощью комплексного лечения, включая физиотерапию, психологическую и физическую активность, уровень кортизола в слюне после лечения снизился, а индивидуальный анализ показал, что уровень кортизола улучшился на 17% после лечения [96].

В исследовании ученых из Индонезии выяснили, что средний уровень кортизола в группе с хронической первичной дисменореей был выше, по сравнению с группой без дисменореи, и уровень кортизола в двух группах был в пределах нормы [97].

Накопленные клинические данные показывают, что относительно низкие уровни кортизола, которые можно рассматривать как нейроэндокринологический коррелят хронического стресса, может быть характеристикой некоторых функциональных болевых синдромов. Экспериментально индуцированный гипокортизолизм значительно снизил пороги обнаружения боли и увеличил временное суммирование боли у пациенток. Последний эффект зависел от относительного снижения уровня кортизола и полагался на потенцированную сенсibilизацию, а не только на наблюдаемые изменения базальной болевой чувствительности. Восприятие возбуждения уменьшилось, когда синтез кортизола был заблокирован [98, 99].

У женщин с хронической тазовой болью наблюдается низкая концентрация кортизола в слюне и высокий уровень воспринимаемого стресса, связанный с плохим качеством жизни [88].

Полученные данные позволяют предположить, что определение уровня кортизола в сочетании с анализом изменений других биомаркеров может стать эффективным методом ранней диагностики вторичной дисменореи.

Исследования корреляции между концентрацией кортизола в слюне и свободными уровнями этого гормона в образцах крови отсутствуют, кортизол слюны предлагает новый подход к исследованию биомаркеров стресса благодаря простоте сбора и потенциально широким возможностям применения [89].

### **1.3 Влияние стресс гормона на менструальный цикл**

#### **1.3.1 Менструальный цикл и кортизол**

Менструальный цикл – это физиологический процесс, характеризующийся циклическими изменениями в репродуктивной системе женщины, которые регулируются сложной системой нейроэндокринной регуляции. Ключевую роль в этом процессе играют гонадотропные гормоны гипофиза (ФСГ и ЛГ) и половые гормоны яичников (эстрогены и прогестерон), которые обеспечивают созревание фолликулов, овуляцию и подготовку эндометрия к имплантации эмбриона. Предполагается, что кортизол, стероидный гормон, вырабатываемый надпочечниками в ответ на стресс, влияет на менструальный цикл и наоборот. В то время как предыдущие исследования в основном были сосредоточены на взаимосвязи между кортизолом и нарушениями или расстройствами менструального цикла, такими как синдром поликистозных яичников и аменорея, о взаимосвязи между кортизолом и естественным менструальным циклом известно меньше, особенно у здоровых женщин [100-102].

Учитывая, что стресс является повсеместным и все более распространенным фактором в современном обществе, понимание того, как кортизол взаимодействует с менструальным циклом, имеет важные последствия для здоровья и благополучия женщин. Женщины, испытывающие хронический или острый стресс, могут подвергаться риску нарушений менструального цикла или других проблем репродуктивного здоровья, таких как бесплодие [103, 104].

Взаимосвязь между менструальным циклом и уровнем кортизола сложна и динамична: гормональные изменения на протяжении всего цикла потенциально влияют на уровень кортизола, и наоборот. Как уже упоминалось, уровень кортизола повышается во время фолликулярной фазы, которая характеризуется повышением уровня эстрогена. Было показано, что эстроген увеличивает выработку кортизола, стимулируя активность фермента, который превращает кортизон в кортизол в печени. Это повышение уровня кортизола может играть роль в подготовке организма к овуляции и оплодотворению [105, 106].

Во время овуляторной фазы уровень кортизола достигает своего пика, что связано с выбросом лютеинизирующего гормона, который запускает овуляцию. Этот всплеск кортизола может способствовать выходу зрелой

яйцеклетки из яичника. После овуляции уровень кортизола снижается во время лютеиновой фазы, которая характеризуется высоким уровнем прогестерона. Было показано, что прогестерон оказывает подавляющее действие на уровень кортизола, потенциально способствуя снижению, наблюдаемому на этой фазе [107, 108].

Важно отметить, что на уровень кортизола также могут влиять внешние факторы, такие как стресс, режим сна и физические упражнения, которые могут влиять на регулярность менструального цикла и общее репродуктивное здоровье. Хронический стресс и высокий уровень кортизола связаны с нарушениями менструального цикла, а также с бесплодием. Таким образом, понимание взаимодействия между кортизолом и менструальным циклом может иметь важные последствия для репродуктивного здоровья женщин [109, 110].

Таким образом, менструальный цикл связан с изменениями уровня кортизола, причем самые высокие уровни наблюдаются во время овуляторной фазы. Взаимосвязь между кортизолом и менструальным циклом сложна и может зависеть от внешних факторов, таких как стресс. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы полностью понять эту взаимосвязь и ее потенциальные последствия для репродуктивного здоровья женщин.

Помимо влияния на регулярность менструального цикла и функцию яичников, уровень кортизола также связан с симптомами менструального цикла. Симптоматология менструального цикла относится к физическим и эмоциональным изменениям, которые происходят во время менструального цикла, включая менструальную боль, предменструальный синдром (ПМС) [111-113].

Исследования показали, что высокий уровень кортизола связан с усилением менструальной боли, также известной как дисменорея. Известно, что кортизол обладает противовоспалительным действием, а высокий уровень кортизола может способствовать усилению воспаления и боли во время менструации. Кроме того, было показано, что кортизол повышает чувствительность болевых рецепторов, что может усугублять менструальную боль [97, 107, 114, 115].

Предменструальный синдром (ПМС) — распространенное состояние, характеризующееся множеством физических и эмоциональных симптомов, возникающих за несколько дней или недель до менструации. Симптомы могут варьироваться от легких до тяжелых и могут включать перепады настроения, раздражительность, усталость, вздутие живота и болезненность молочных желез. Было показано, что уровни кортизола колеблются в течение менструального цикла, причем более высокие уровни наблюдаются в предменструальную фазу. Увеличение уровня кортизола может способствовать возникновению эмоциональных симптомов ПМС, таких как раздражительность и перепады настроения [116, 117].

Уровни кортизола также связаны с нарушениями настроения во время менструального цикла. Депрессия и тревога распространены в

предменструальную фазу и связаны с изменениями уровня кортизола. Исследования показали, что женщины с более высоким уровнем кортизола в предменструальную фазу чаще испытывают симптомы депрессии [118].

В целом взаимосвязь между уровнем кортизола и симптомами менструального цикла сложна и многогранна. Хотя высокие уровни кортизола связаны с усилением менструальных болей, симптомами ПМС и расстройствами настроения, необходимы дополнительные исследования, чтобы полностью понять эту взаимосвязь и ее потенциальные последствия для здоровья женщин. Понимание роли кортизола в симптоматике менструального цикла может помочь разработать новые подходы к лечению менструальной боли, предменструального синдрома и других сопутствующих состояний [119].

Взаимосвязь между менструальным циклом и кортизолом имеет важные последствия для здоровья и благополучия женщин. Понимание этой взаимосвязи может помочь медицинским работникам разработать более эффективные стратегии лечения нарушений и состояний, связанных с менструальным циклом.

Одним из следствий связи между менструальным циклом и кортизолом является его влияние на нарушения менструального цикла. Высокий уровень кортизола может нарушить нормальные гормональные колебания, возникающие во время менструального цикла, что приводит к нерегулярным циклам и другим симптомам, связанным с менструальным циклом. Из-за этого женщинам может быть сложно прогнозировать свой менструальный цикл, что может быть особенно проблематичным для тех, кто пытается зачать ребенка [120, 121].

Еще одним следствием является потенциальное влияние кортизола на фертильность. Исследования показывают, что высокий уровень кортизола может препятствовать овуляции и снижать шансы на зачатие. Кортизол также может влиять на качество яйцеклеток и спермы, еще больше снижая вероятность успешного зачатия [122].

Взаимосвязь между менструальным циклом и кортизолом также может иметь серьезные последствия для психического здоровья женщин. Высокий уровень кортизола связан с повышенным риском депрессии и тревоги, которые уже распространены во время менструального цикла. Понимание взаимосвязи между кортизолом и расстройствами настроения во время менструального цикла может помочь медицинским работникам разработать целевые стратегии лечения этих состояний [123, 124].

Кроме того, понимание взаимосвязи между менструальным циклом и кортизолом может помочь улучшить диагностику и лечение нарушений, связанных с менструальным циклом, таких как синдром поликистозных яичников и эндометриоз. Эти состояния могут вызвать гормональный дисбаланс, который может повлиять на уровень кортизола, а выявление и устранение этих дисбалансов может помочь облегчить симптомы и улучшить общее состояние здоровья [125-128].

В целом связь между менструальным циклом и кортизолом сложна и

многогранна. Понимая взаимодействие между этими двумя физиологическими процессами, специалисты здравоохранения могут разработать более эффективные стратегии лечения нарушений, связанных с менструальным циклом, улучшая качество жизни женщин.

### **1.3.2 Влияние кортизола на стабильность и функцию менструального цикла**

Известно, что стресс нарушает различные физиологические процессы и менструальный цикл не является исключением. Гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система, которая регулирует реакцию организма на стресс, также взаимодействует с гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системой, которая контролирует менструальный цикл. Было показано, что кортизол, основной гормон, выделяемый надпочечниками во время стресса, влияет на регулярность менструального цикла и функцию яичников несколькими способами [129-131].

Во-первых, кортизол может влиять на уровень гормонов, участвующих в менструальном цикле, таких как фолликулостимулирующий гормон (ФСГ), лютеинизирующий гормон (ЛГ), эстроген и прогестерон. Кортизол может нарушать нормальное пульсирующее высвобождение ГнРГ (гонадотропин-рилизинг гормона) из гипоталамуса, что, в свою очередь, влияет на высвобождение ФСГ и ЛГ из гипофиза. Это нарушение может привести к изменениям уровня эстрогена и прогестерона, которые имеют решающее значение для правильной функции яичников, а также развития и высвобождения зрелой яйцеклетки [132, 133].

Во-вторых, кортизол может влиять на качество и количество яйцеклеток, вырабатываемых яичниками. Исследования показали, что высокий уровень кортизола может уменьшить количество развивающихся фолликулов в яичниках, что приводит к уменьшению количества яйцеклеток, доступных для оплодотворения. Кортизол также может влиять на качество яйцеклеток, замедляя их созревание и повышая их восприимчивость к хромосомным аномалиям [134].

В-третьих, Повышенный уровень кортизола оказывает негативное воздействие на репродуктивную функцию, нарушая процессы имплантации эмбриона. Гиперкортизолизм ассоциируется с атрофией эндометрия, что существенно снижает вероятность успешной беременности и увеличивает риск ее прерывания [100, 135].

Влияние кортизола на регулярность менструального цикла и функцию яичников имеет важные последствия для репродуктивного здоровья женщин. Хронический стресс и высокий уровень кортизола связаны с нарушениями менструального цикла, такими как аменорея и олигоменорея, а также с бесплодием. Было обнаружено, что женщины с синдромом поликистозных яичников, распространенным репродуктивным расстройством, имеют более высокий уровень кортизола по сравнению с женщинами без синдрома поликистозных яичников. Аналогичным образом, было обнаружено, что женщины, проходящие лечение бесплодия, которое



может вызывать стресс, имеют более высокий уровень кортизола, что может повлиять на успех лечения [136-139].

Таким образом, кортизол может влиять на регулярность менструального цикла и функцию яичников посредством воздействия на ГГН и ГГЯ системы, а также на качество и количество яйцеклеток, вырабатываемых яичниками. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы полностью понять механизмы, лежащие в основе этой взаимосвязи, а также потенциальные меры по смягчению негативного воздействия кортизола на репродуктивное здоровье женщин.

### **1.3.3 Роль кортизола в расстройствах настроения, связанных с менструальным циклом**

Уровень кортизола в течение менструального цикла подвержен естественным колебаниям. Обычно его уровень повышается во второй фазе цикла, что может способствовать предменструальному синдрому (ПМС).

Расстройства настроения, такие как ПМС и предменструальное дисфорическое расстройство, обычно возникают у женщин во время менструального цикла. Эти расстройства могут существенно повлиять на качество жизни женщины, а лежащие в их основе механизмы до сих пор до конца не изучены. Однако предполагается, что кортизол играет роль в развитии и обострении расстройств настроения, связанных с менструальным циклом [140-143].

Исследования показали, что женщины с ПМС имеют повышенный уровень кортизола по сравнению с женщинами без этих состояний. Также было обнаружено, что уровни кортизола выше во время лютеиновой фазы менструального цикла, когда у многих женщин возникают симптомы ПМС. Это говорит о том, что кортизол может способствовать развитию этих расстройств настроения во время менструального цикла [119, 144-146].

Одна из теорий заключается в том, что кортизол может влиять на уровень нейротрансмиттеров в мозге, таких как серотонин и дофамин, которые участвуют в регуляции настроения. Кортизол может увеличить распад триптофана, аминокислоты, которая является предшественником серотонина и дофамина, что приводит к снижению уровня серотонина. Низкий уровень серотонина и дофамина связан с депрессией и тревогой, которые являются частыми симптомами ПМС [147, 148].

Кроме того, было показано, что кортизол влияет на гипоталамо-гипофизно-надпочечниковую систему (ГГНС), которая отвечает за регулирование реакции организма на стресс. Нарушение регуляции ГГНС связано с депрессией и другими расстройствами настроения [149-151].

Хронический стресс и повышенный уровень кортизола могут способствовать развитию воспалительных процессов в организме, что, в свою очередь, может негативно влиять на настроение и когнитивные функции.

В целом, связь между кортизолом и расстройствами настроения, связанными с менструальным циклом, сложна и многогранна. Хотя

исследования предполагают наличие связи между ними, необходимы дополнительные исследования, чтобы полностью понять основные механизмы и потенциальные варианты лечения.

#### **1.3.4 Исследование связи между кортизолом и болью, связанной с менструальным циклом и колебания уровня кортизола**

Кортизол может повышать чувствительность к боли, что может усугублять дискомфорт, связанный с менструацией. Боль, связанная с менструальным циклом, включая дисменорею и предменструальный синдром (ПМС), поражает значительную часть женщин. Эти состояния связаны с различными симптомами, включая спазмы, вздутие живота, изменения настроения и усталость. В нескольких исследованиях изучалась связь между кортизолом и болью, связанной с менструальным циклом, с разными результатами [152-154].

Одно исследование показало, что у женщин с дисменореей уровень кортизола во время менструальной фазы был выше, чем у женщин без менструальных болей. Это предполагает, что кортизол может играть роль в развитии или тяжести дисменореи. Другое исследование показало, что женщины с ПМС имели более высокий уровень кортизола во время лютеиновой фазы по сравнению с женщинами без ПМС, что предполагает потенциальную связь между кортизолом и симптомами ПМС [117, 155].

Однако другие исследования не обнаружили значимой связи между кортизолом и болью, связанной с менструальным циклом. Одно исследование не выявило значительной разницы в уровнях кортизола между женщинами с дисменореей и без нее [97, 156-158].

Взаимосвязь между кортизолом и болью, связанной с менструальным циклом, сложна и до конца не изучена. Вполне возможно, что на уровень кортизола могут влиять боль и стресс, связанные с болью, связанной с менструальным циклом, а не непосредственно вызывающая боль. Кроме того, на возникновение боли, связанной с менструальным циклом, могут играть роль и другие гормональные факторы, такие как простагландины и половые гормоны [159, 160].

Необходимы дальнейшие исследования, чтобы полностью понять взаимосвязь между кортизолом и болью, связанной с менструальным циклом, а также потенциальные последствия этой взаимосвязи для здоровья женщин. Понимание роли кортизола в боли, связанной с менструальным циклом, может привести к появлению новых вариантов лечения и улучшению качества жизни женщин, страдающих этими заболеваниями.

## **2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Основная научно-исследовательская работа выполнена на кафедре нормальной физиологии как фрагмент научно-технического проекта «Влияние витамина D на нейроэндокринную регуляцию менструального цикла у девочек-подростков с первичной дисменореей» в рамках грантовой программы 2022-2023 года. Данная научная работа проводилась на уровне Западно-Казахстанского медицинского университета имени Марата Оспанова, кафедры нормальной физиологии и АО «КДЦ Областного перинатального центра», а также КДЛ «ОЛИМП».

Исследование выполнено в соответствии с этическими принципами, установленными локальным этическим комитетом Западно-Казахстанского медицинского университета имени Марата Оспанова (протокол № 9 от 19.11.2021 г.).

Клиническая часть данного научного исследования проведена на базе Областного перинатального центра АО «Консультативно-диагностический центр», а лабораторная часть выполнена на базе КДЛ «ОЛИМП», расположенной по адресу улица Газизы Жубановой 3м и проспект Алии Молдагуловой 57в города Актобе.

### **2.1 Объект и дизайн исследования**

Объектом исследования являлись девочки-подростки возрасте от 13 до 16 лет, проживающие на территории Актюбинской области и страдающих первичной дисменореей. Численность потенциальных участниц исследования была рассчитана на основе данных Департамента статистики Актюбинской области. Формирование выборки осуществлялось методом случайной выборки. Диагноз «первичная дисменорея» устанавливался в соответствии с критериями Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10).

Возраст обследованных девочек-подростков соответствовал к следующим критериям:

1. Соответствие периоду наиболее частого проявления первичной дисменореи:
  - Именно в возрасте 13-16 лет чаще всего отмечается начало и наибольшая выраженность симптомов первичной дисменореи. Это связано с физиологическими изменениями, происходящими в организме девочки в период полового созревания.
  - К этому возрасту у большинства девочек уже установился более-менее регулярный менструальный цикл, что позволяет более точно оценить частоту и интенсивность болевых ощущений.
2. Психологические особенности подросткового возраста:
  - Подростки, особенно в этом возрасте, более остро воспринимают боль и физический дискомфорт. Это связано с гормональными изменениями и развитием нервной системы.
  - Сильные менструальные боли могут существенно снижать качество жизни подростков, влияя на их учебу, социальную активность и эмоциональное

состояние.

### 3. Отсутствие сопутствующих гинекологических заболеваний:

- Первичная дисменорея: В этом возрасте наиболее вероятно наличие именно первичной дисменореи, то есть боли, не связанные с органическими заболеваниями органов репродуктивной системы. Это позволяет более точно изучать механизмы развития и особенности течения данного состояния.

### 4. Возможность сравнения с нормой:

- Средний возраст наступления менархе приходится на 11-14 лет. Выбор данного возрастного диапазона позволяет сравнить интенсивность болей и частоту их возникновения у девочек с первичной дисменореей с нормой.

Более ранние или поздние возрастные группы были исключены по следующим причинам:

- У девочек младшего возраста менструальный цикл еще нестабилен, что затрудняет оценку интенсивности и частоты болей. Кроме того, в этом возрасте могут быть другие причины болей внизу живота, не связанные с менструацией.

- У девочек старшего возраста могут уже присутствовать сопутствующие гинекологические заболевания, что может исказить результаты исследования.

Таким образом, выбор возрастного диапазона 13-16 лет для исследования первичной дисменореи у девочек является обоснованным и позволяет получить наиболее точные и релевантные данные.

**Дизайн исследования:** двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование.

Исследование проводилось в Областном перинатальном центре, консультативно-диагностический центр в приемном покое детского и подросткового гинеколога по стандартному протоколу. Все девочки, участвовавшие в исследовании, были отобраны методом критериев включения и исключения.

#### **Критерии включения:**

- Девочки-подростки от 13 до 16 лет;
- Регулярный менструального цикл (в течение 21-35 дней) и менархе в течение 1 года;
- Впервые выявленный признак первичной дисменореи;
- Девочки, описавшие боль по визуальной аналоговой шкале (ВАШ)  $3 \leq$  и  $9 >$  балла;

#### **Критерии исключения:**

- Девочки-подростки с заболеваниями и аномалией органов малого таза;
- После оперативного лечения полости малого таза;
- Выявленные неврологические и психиатрические отклонения в анамнезе;
- Девочки-подростки принимавшие гормональные препараты;

Для расчёта выборки использовались онлайн-калькуляторы «Epi InfoTM» и на сайте Raosoft.com. При расчете объема выборки использовались следующие показатели: доверительный интервал - 95%, мощность исследования - 80%; предел погрешности составил – 5%; уровень уверенности

– 95%, вычисления по формуле определили рекомендуемый минимальный размер выборки – 66 участников в каждой группе, общее число  $n=132+20\%=158$  для данного исследования.

Проведены лекции и разъяснительные работы в 18 школах города Актобе, получены списки девочек-подростков с ПД.

Изначально в исследование было записано 232 респондента. После отбора по критериям включения и исключения, а также учета отказов от участия, в исследовании приняли участие 191 девочек-подростков с ПД. Основными причинами исключения были: не соответствие критериям включения ( $n=7$ ), отказ от участия в исследовании ( $n=27$ ) и другие причины ( $n=12$ ).

Для обеспечения объективности исследования распределение участниц по экспериментальным группам осуществлялось методом случайной выборки. Независимый эксперт, привлеченный на ранней стадии исследования, с помощью специализированного программного обеспечения сгенерировал последовательность уникальных случайных чисел, соответствующую общему числу девочек-подростков. Далее, с использованием алгоритма случайного распределения, девочки-подростки были разделены на основную группу ( $n=96$ ), получавшую витамин D (D3, 4000 ME, таблетки, изготовитель Польша), и контрольную группу ( $n=95$ ), получавшую плацебо (таблетка-пустышка – вид лекарственного средства, не отличающийся от исследуемого препарата по цвету, внешнему виду, вкусу и запаху и не оказывающий влияния на организм) ежедневно в течение трех месяцев. Препараты были упакованы и маркированы независимым экспертом так, чтобы ни участники исследования, ни исследователи не знали, какой препарат получает каждая из групп. И только в конце исследования исследователи получили доступ к списку номеров участников и соответствующих им лекарственных форм. Такой подход позволил минимизировать систематическую ошибку, обеспечить максимальную объективность результатов исследования и обеспечить сравнимость групп по основным характеристикам.

В настоящее время нет единого мирового соглашения относительно оптимальной дозы витаминных добавок витамина D. Данная дозировка выбрана с учетом действующих рекомендации в различных странах, где принято считать допустимой профилактической дозой – до 10 000 ME; доза 4000 ME безопасная доза с верхним пределом ежедневного потребления для всех, а также детям с рождения [161-163].

Плацебо – это препарат, не содержащий активного фармакологического вещества, внешне и по органолептическим свойствам идентичный лекарственному препарату, участвующему в клиническом исследовании. Плацебо используется в качестве контрольного средства для оценки эффективности исследуемого препарата. Плацебо-таблетки, использованные в исследовании, были изготовлены на производстве ТОО «ТК Фарм Актобе», Казахстан, имеющего лицензию на фармацевтическую деятельность № 64566579DD от 26.03.2019 года. Производство продукции проводится в соответствии с требованиями Стандарта надлежащей производственной

практики Республики Казахстан (GMP РК). Для подтверждения соответствия плацебо-таблеток требованиям качества были проведены соответствующие испытания (протокол испытаний № 25 от 11 июня 2022 года). Испытания включали в себя оценку физико-химических характеристик (внешний вид, масса, распадаемость) и микробиологической чистоты. При проведении испытаний применялись следующие нормативные документы: ГФ РК I, т.1, 2.9.5, ГФ РК I, т.1, 2.9.7, ГФ РК 1, т.1, 2.9.1, УФ РК I, т.1, 2.6.12, т. 2, 2.6.13. кат 3А. Заключение: по результатам проведенных испытаний, плацебо-таблетки серии 020522 полностью соответствуют требованиям нормативной документации и могут быть использованы в качестве контрольного препарата в клиническом исследовании.

Термин "эффект плацебо" используется для обозначения психосоматического явления, при котором положительные ожидания пациента относительно лечения приводят к улучшению его состояния. Эффект плацебо связан с тем, что вера в эффективность лечения активирует в организме механизмы самовосстановления. Психологические факторы, связанные с верой в лечение, могут модулировать физиологические процессы и вызывать улучшение самочувствия, даже если лечение не имеет прямого фармакологического эффекта. Кроме приёма препарата, таким воздействием может быть, например, выполнение некоторых процедур или упражнений, прямой эффект которых не наблюдается [164].

Существует мнение, что эффект плацебо наблюдается не только у людей, но и у животных. Например, некоторые исследования показывают улучшение состояния у собак с эпилепсией после приема плацебо. Однако, сложно однозначно утверждать, что это именно эффект плацебо, так как улучшение могло быть вызвано спонтанным восстановлением или повышенным вниманием со стороны хозяина [165].

Критики эффекта плацебо указывают на то, что улучшение состояния пациентов, которое часто приписывают действию плацебо, может быть обусловлено рядом других факторов. К ним относятся: статистическая регрессия к среднему, то есть естественное возвращение показателей к норме; спонтанная ремиссия заболевания; субъективные ощущения пациентов, не всегда отражающие объективное состояние; а также погрешности в проведении и анализе исследований.

Анализ многочисленных исследований, проведенный Кохрейновским сотрудничеством, демонстрирует, что плацебо-вмешательства, как правило, не приводят к значимым клиническим улучшениям. Хотя плацебо может кратковременно облегчить такие симптомы, как боль или тошнота, его влияние на течение основного заболевания незначительно. В связи с этим, роль эффекта плацебо в современной медицине считается ограниченной [166].

Из 191 участниц исследование завершили 167 девочек-подростков. Сокращение численности произошло в основном по болезни (n=9), из-за изменения места жительства (n=7) и нерегулярного применения препарата (n=8). Несмотря на выбытие, проведенный анализ показал, что статистическая мощность исследования осталась достаточной для выявления значимых

различий между группами (рисунок 1).

### Блок схема CONSORT 2010

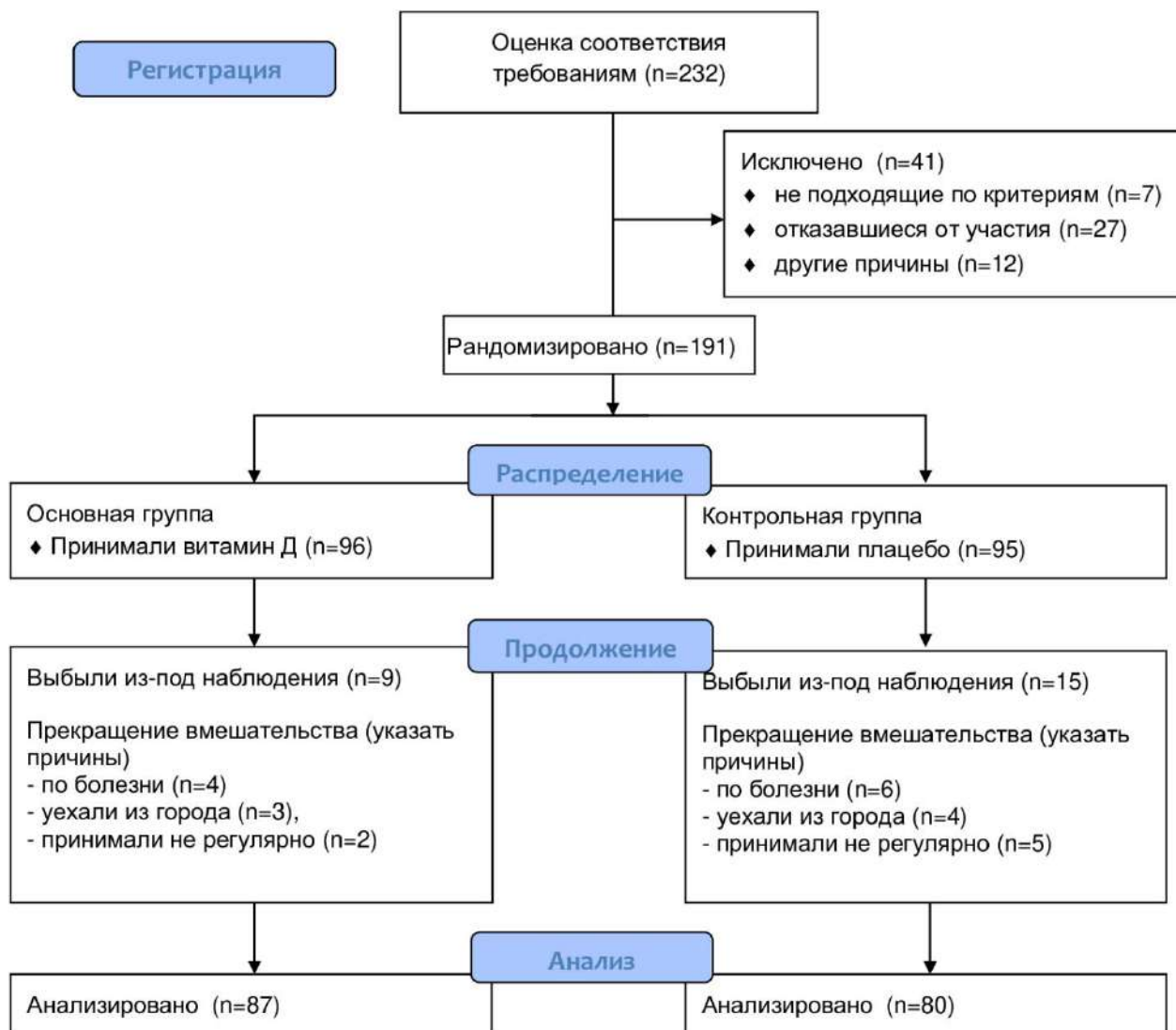


Рисунок 1. Блок схема исследования

Исследование проводилось по стандартному протоколу, в консультативно-диагностическом центре, на приеме детского и подросткового гинеколога Областного перинатального центра города Актобе.

На приеме проводился сбор жалоб, полный анамнез. Для оценки физического развития обследуемых проводилась антропометрия, включающая измерение основных антропометрических показателей: роста, массы тела и расчета индекса массы тела (ИМТ). Измерения выполнялись с использованием стандартного антропометрического инструментария: ростомера, медицинских весов и сантиметровой ленты. Оценка интенсивности боли проводилась по визуально-аналоговой шкале (ВАШ). Также всем девочкам-подросткам с ПД было проведено ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза с целью исключения органических причин боли внизу живота. Трансабдоминальное УЗИ - безопасный и безболезненный способ обследования органов малого таза у девочек-подростков. Этот метод позволяет визуализировать такие органы, как матка, яичники, мочевой пузырь и оценить их состояние. Процедура не имеет противопоказаний и проводилась через переднюю брюшную стенку живота. Для лучшей визуализации органов малого таза исследование проводится на полный мочевой пузырь.

В начале исследования все девочки-подростки и их родители были тщательно проинформированы о целях исследования и процедурах в ходе его выполнения. От каждого участника было получено письменное информированное согласие, в котором подчеркивалось добровольное согласие на участие или право отказаться от участия на любом этапе обследования.

## **2.2 Оценка интенсивности боли по визуально-аналоговой шкале**

Для оценки боли широко применяются субъективные методы, основанные на самооценке пациентом интенсивности болевых ощущений. Одним из наиболее распространенных инструментов является визуально-аналоговая шкала (ВАШ), Visual Analog Scale, VAS. Она представляет собой линию, на которой пациент отмечает точку, соответствующую его текущему болевому ощущению. Для облегчения оценки могут использоваться дополнительные обозначения, такие как "слабые", "умеренные", "сильные" боли. Другой распространенный метод – цифровая рейтинговая шкала, где пациент выбирает число от 0 до 10, отражающее интенсивность боли. Также для детей используют шкалу без цифр, но с различными смайлами, демонстрирующих ощущения от радости и спокойствия до сильной боли и плача. Все методы позволяют оценить динамику боли и эффективность вмешательства [167-169].

При анализе выраженности боли была принята следующая градация степеней тяжести боли: 0 балла считать отсутствием боли, 1-2 балла слабая боль, 3-4 балла умеренная боль, 5-6 балла умеренно-сильная боль, 7-8 сильная боль, 9-10 балла нестерпимая боль. В исследование не были включены девочки-подростки с отсутствием боли и с самой высокой степенью боли, которая требует



неотложной медицинской помощи.

ВАШ - одно из самых эффективных и удобных средств для определения интенсивности боли. Он показывает высокую корреляцию с другими методами исследования. Полученные данные легко адаптируются к статистической обработке, что позволяет объективно оценить динамику боли и эффективность лечебных мероприятий. Благодаря своей простоте и эффективности, ВАШ является золотым стандартом для субъективной оценки боли [170-172]



Рисунок 2 – Визуально аналоговая шкала

## 2.3 Лабораторные методы исследования

### 2.3.1 Определение содержания 25(ОН) витамина D в сыворотке крови

Определение содержания 25-ОН витамина D в сыворотке крови проводилось электрохемилюминесцентным иммунотестом, который выполняется на автоматическом иммунологическом анализаторе "Cobas E411" производства "Roshe Diagnostics", Швейцария. Год выпуска - 2021г, год введения в эксплуатацию - 2021г. Используемые реагенты в исследований: Vitamin D - производитель компания "Roshe Diagnostics", Швейцария.

Витамин 25(ОН) D – забор делают из венозной крови в красный вакутейнер с красной крышкой до 3 мл крови.

Правила забора крови:

Анализ рекомендовано сдавать натощак или через 3 часа после еды. За 3-4 дня до анализа исключить препараты, содержащие витамин D. Пить чистую воду можно в обычном режиме. Анализ проводится в условиях лаборатории путем взятия венозной крови.

Для проведения анализа требуется 3 мл венозной крови, взятой натощак из локтевой вены в вакуумную пробирку с красной крышкой. После центрифугирования получают сыворотку, которую используют для анализа.

Пробирки маркируют с указанием данных пациента и даты забора.

Срок доставки в лабораторию: хранится и транспортируется при температуре +2...+8°C.

Сдавать анализ можно в течение дня, но предпочтительно утром. Биоматериал поступает в лабораторию, где проводится его оценка и интерпретация. Получение результатов занимает 1-3 дня. Указанный срок не включает день взятия биоматериала

Единицы измерения в Независимой лаборатории ОЛИМП: нг/мл.

Альтернативные единицы: нмоль/л.

Пересчёт единиц: нг/мл x 2,496 => нмоль/л.

Интерпретация результатов:

Референсные значения уровня 25-ОН-витамина D в крови составляют от 30 до 100 нг/мл [43, 173].

<20 нг/мл - дефицит;

20-30 – недостаточность;

30-100 - адекватный уровень;

> 100 - возможен токсический эффект.

### 2.3.2 Определение кортизола в слюне

Определение уровня кортизола в слюне (свободный кортизол слюны) проводилось электрохемилюминесцентным иммунотестом, который выполняется на автоматическом иммунологическом анализаторе "Cobas E411" производства "Roshe Diagnostics", Швейцария. Год выпуска - 2021г, год введения в эксплуатацию - 2021г. Используемые реагенты в исследовании: Elecsys Cortisol - производитель компания "Roshe Diagnostics", Швейцария. Пробы смешанной слюны из ротовой полости собирается с использованием специализированной системы Salivette Cortisol (Кат. № 51.1534.500) с синим колпачком. Наличие этикетки позволяет записывать необходимые данные пациента и время взятия (рисунок ).



Рисунок 3 - Система Salivette Cortisol для сбора слюны

Salivette обеспечивает оптимальный способ гигиенического сбора слюны. Независимо от медперсонала пациент легко может самостоятельно в домашних условиях получить материал для исследования суточного кортизола. Система Salivette для сбора слюны предлагается с тампоном из синтетического волокна, специально разработанным для определения уровня кортизола в слюне.

Система Salivette обеспечивает практически полную экстракцию

кортизола из слюны, независимо от его начальной концентрации, объема собранной слюны и выбранного метода анализа. Благодаря уникальным свойствам биосовместимого тампона, в том числе высокой впитывающей способности и сохранению формы, удастся достичь максимального извлечения образца слюны при центрифугировании. Это позволяет проводить надежный анализ даже при небольших объемах биоматериала. Так для определения уровня кортизола обычно хватает около 50 мкл объема слюны.

Для сбора слюны в течение дня использовалась специализированная система. Пациенты были предварительно проинструктированы о правилах сбора слюны посредством выдачи информационных брошюр.

Правила подготовки пациента и сбора биоматериала для выполнения исследования кортизола в слюне:

1. Для исследования требуется слюна, собранная в следующие временные промежутки:

- 1 порция - с 8.00 до 10.00 (<19,1 нмоль/л);
- 2 порция - с 12.00 до 14.00 (<11,9 нмоль/л);
- 3 порция - с 18.00 до 20.00 (<6,94 нмоль/л);
- 4 порция - с 22.00 до 24.00 (<7,56 нмоль/л).

Сбор слюны должен осуществляться строго в соответствии с временными интервалами, указанными врачом. Это связано с тем, что концентрация кортизола в слюне подвержена суточным колебаниям.

2. Для сбора слюны пациенту предоставляется специальный контейнер с тампоном, который выдается в процедурном кабинете «КДЛ ОЛИМП».

3. Исследование противопоказано на фоне применения глюкокортикостероидов.

4. За день до сбора слюны необходимо исключить употребление алкогольных напитков.

5. За 30 минут до сбора слюны необходимо воздержаться от приема пищи, напитков, курения, чистки зубов и других действий, способных вызвать кровоточивость десен.

6. За 10 минут до сбора слюны необходимо прополоскать рот.

7. Порядок сбора слюны (рисунок 4):

- Откройте пробирку, держа крышку так, чтобы не загрязнить ее внутреннюю поверхность. Положите крышку на чистую поверхность внутренней стороной вверх.

- Не прикасаясь к тампону руками, аккуратно наклоните пробирку над открытым ртом. Дайте тампону свободно скользнуть в рот.

- Медленно и тщательно пережевывайте тампон в течение не менее двух минут, чтобы он полностью пропитался слюной.



Рисунок 4. Порядок сбора слюны

- Если слюны выделяется много, продолжайте жевать тампон до тех пор, пока не почувствуете, что трудно сдерживаться от глотания.
- После сбора слюны поместите тампон обратно в пробирку, не прикасаясь к нему руками.
- Плотнo закройте пробирку.
- Не забудьте подписать контейнер: укажите дату и время сбора слюны несмываемым маркером.

8. До отправки в лабораторию контейнер со слюной необходимо хранить в холодильнике при температуре от +2 до +8 градусов Цельсия не более 12 часов.

Данное тестирование применяется:

- для оценки базального уровня кортизола и наблюдения за его суточными колебаниями;
- для выявления отклонений в функционировании гипоталамно-гипофизарно-надпочечниковой системы;
- для диагностирования недостаточной или повышенной активности коры надпочечников;
- для определения остроты реакции организма на стресс (в т. ч. физический);

Забор слюны у девочек-подростков проводился на первой фазе менструального цикла, а именно на 3-7 день цикла до и после приема витамина D и плацебо, исключая дни менструации, так как во время менструации происходят значительные изменения в гормональном фоне, что может повлиять на результаты анализа.

Свободный кортизол, составляющий 1-15% от общего количества гормона в крови, обладает способностью диффундировать через клеточные мембраны и попадать в различные ткани, включая слюнные железы. Именно поэтому измерение уровня кортизола в слюне отражает концентрацию биологически активной формы гормона. Связанный с белками кортизол не может проникать через клеточные мембраны. Только свободная форма гормона, составляющая 1-15% от общего количества, способна оказывать физиологическое действие и проникать в слюну [174].

Исследования показали, что изменения концентрации кортизола в различных биологических жидкостях, включая слюну и кровь, происходят практически одновременно. После повышения уровня кортизола в крови, его

концентрация в слюне начинает увеличиваться уже через минуту и достигает максимума через 2-3 минуты [175].

Интенсивность выработки кортизола надпочечниками изменяется в течение суток (циркадно). Максимальная концентрация гормона определяется рано утром, минимальная – ночью. В стрессовой ситуации происходит повышение концентрации кортизола, которое не зависит от времени суток [176, 177].

Определение уровня кортизола в слюне является наиболее точным методом оценки острой стрессовой реакции организма. Регулярный забор проб позволяет не только оценить базовый уровень гормона, но и отследить его динамику в течение суток, а также выявить кратковременные повышения, связанные с различными стрессорами, включая болезненные менструации [178, 179].

Анализ стероидных гормонов (кортизола, тестостерона и др.) в слюне стал популярным как в научных исследованиях, так и в клинической практике. Этот неинвазивный метод позволяет избежать стресса, связанного с забором крови, и подходит даже для детей. Сбор слюны можно проводить в амбулаторных условиях, что делает его удобным и доступным для пациентов. [180, 181].

Благодаря своей неинвазивной и высокой чувствительности, анализ слюны на кортизол представляет собой перспективный метод для оценки функции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы у подростков. Возможность определения свободной фракции кортизола позволяет изучать индивидуальные особенности реакции на стресс в этом возрастном периоде [182].

## **2.4 Статистический анализ**

Сбор, систематизация первичной информации и формирование базы данных осуществлялись в MS Excel 2021. Статистическая обработка и графическое оформление результатов исследования осуществлялись с помощью программ SPSS 26 (IBM SPSS Statistics, USA) и GraphPad SoftWare, LLC Prism 9 Version 9.5.1 (733) 2023.

Первым этапом статистического анализа данных являлась проверка гипотезы о нормальности распределения. Для этого использовались критерии Колмогорова-Смирнова (Kolmogorov-Smirnov) и Шапиро-Уилка (Shapiro-Wilk's W test). Выбор критерия осуществлялся в зависимости от размера выборки: критерий Шапиро-Уилка предпочтительнее для небольших выборок, а критерий Колмогорова-Смирнова – для больших. Дополнительно, для визуальной оценки распределения были построены гистограммы.

Далее, для характеристики изучаемых показателей применялись методы описательной статистики. В случае нормального распределения данных рассчитывались традиционные параметры: среднее арифметическое (M), отражающее центральную тенденцию, стандартное отклонение (SD), характеризующее разброс данных вокруг среднего, и стандартная ошибка среднего (m), оценивающая точность оценки среднего. Для данных с

отклонением от нормального распределения использовались более устойчивые к выбросам меры: медиана (Me) как показатель центральной тенденции и интерквартильный размах (IQR), отражающий разброс 50% центральных значений (25-й – 75-й квартили).

Для сравнения средних значений в двух независимых группах был проведен статистический анализ. Выбор статистического критерия зависел от характера распределения данных в каждой группе. Если распределение было близко к нормальному, то применялся параметрический t-критерий Стьюдента (Student's t-test) для независимых выборок. В случае отклонения от нормальности использовался непараметрический U-критерий Манна-Уитни (Mann-Whitney U-test), который не требует предположения о нормальности распределения. Статистическая значимость различий оценивалась путем сравнения полученных значений t-критерия или U-критерия с табличными критическими значениями при выбранном уровне значимости ( $p \leq 0,05$ ). Если рассчитанное значение критерия превышало критическое, нулевая гипотеза о равенстве средних отклонялась, и различия считались статистически значимыми.

Для сравнения связанных выборок количественных переменных, распределение которых отклонялось от нормального, был применен непараметрический критерий Уилкоксона (Wilcoxon signed-rank test) для парных сравнений. Этот выбор был обусловлен тем, что критерий Уилкоксона не требует предположения о нормальности распределения данных и позволяет оценить различия в медианах двух связанных групп.

Номинальные переменные были представлены в виде частотных распределений, включающих абсолютные значения (n) и соответствующие процентные доли (%). Такой подход позволил визуализировать структуру данных и оценить частоту встречаемости каждой категории.

Для сравнения процентных долей в четырехпольных таблицах сопряженности был применен (Pearson's chi-squared test). Выбор данного критерия был обусловлен тем, что он позволяет оценить зависимость между двумя номинальными переменными при соблюдении условия о минимальном ожидаемом числе наблюдений в каждой ячейке таблицы (более 10).

Для оценки статистической значимости различий в частотах бинарного признака между двумя связанными группами был использован точный тест Мак-Немара (McNemar's test). Этот метод позволил проверить гипотезу о наличии парного эффекта, то есть о том, изменилась ли вероятность наступления события после вмешательства.

Для выявления и оценки силы корреляционных связей между переменными был применен коэффициент ранговой корреляции Спирмена (Spearman's rank correlation coefficient). Этот метод позволил выявить как прямые, так и обратные монотонные связи между переменными. Сила связи интерпретировалась в соответствии со шкалой Чеддока (менее 0,1 – связь отсутствует, 0,1-0,3 – слабая, 0,3-0,5 – умеренная, 0,5-0,7 – заметная, 0,7-0,9 – высокая и более 0,9 – весьма высокая), которая позволяет оценить степень

тесноты связи между переменными от отсутствия связи до очень высокой. Статистически значимыми считались различия между показателями при уровне вероятности ошибки  $p \leq 0,05$ . При значении  $p < 0,01$  – значимость различий расценивалась как очень высокая, а при значении  $p \leq 0,001$  – равной 99,9%.

Для построения математической прогностической модели применялся метод дерева решений по принципу CHAID (Chi-square automatic interaction detection) для оценки влияния приема витамина D на другие переменные.

Проведена бинарная логистическая регрессия, для выявления зависимости вероятности развития первичной дисменореи от содержания витамина D и суточного ритма кортизола. Также определили чувствительность и специфичность прогностических моделей. Все данные выражены в виде частоты процентов с ДИ и медианы [Q1; Q3], где  $p < 0,05$  считалось статистически значимым.

### 3 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

#### 3.1 Характеристика физического развития, содержание витамина D и суточного кортизола у обследованных девочек-подростков с ПД до вмешательства

В качестве исходного уровня мы оценили содержание витамина D в сыворотке крови у всех девочек-подростков с первичной дисменореей, включенных в двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование. Полученные данные представлены в виде графика на рисунке 5, где показано распределение участниц по уровню витамина D.

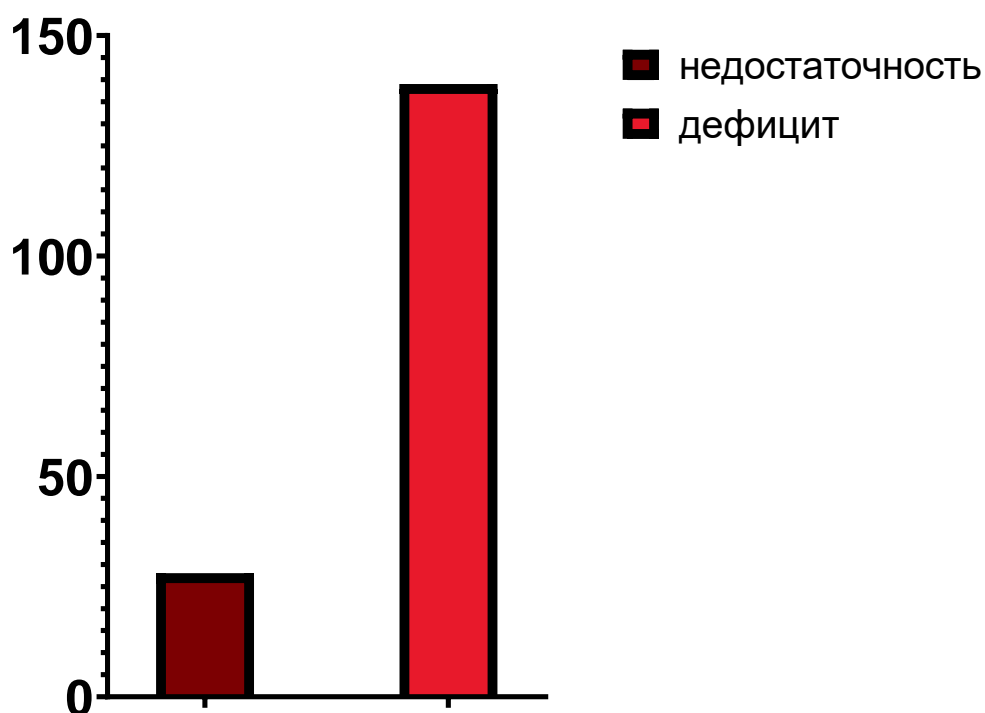


Рисунок 5 - Содержание витамина D у обследованных девочек-подростков до вмешательства

Описательный анализ по содержанию 25(ОН) витамина D показал, что до вмешательства дефицит витамина D был наиболее распространенной проблемой среди участниц исследования, встречаясь в 82,6% (95% ДИ: 76,9-88,4%) случаев, а недостаточность витамина D была выявлена у 17,4% (95% ДИ: 11,1-22,4%) девочек-подростков с ПД.

С целью изучения суточного ритма кортизола, отражающих реакцию организма на стресс, у всех участниц с первичной дисменореей до вмешательства был проведен анализ слюны в четыре пробы в течение дня.



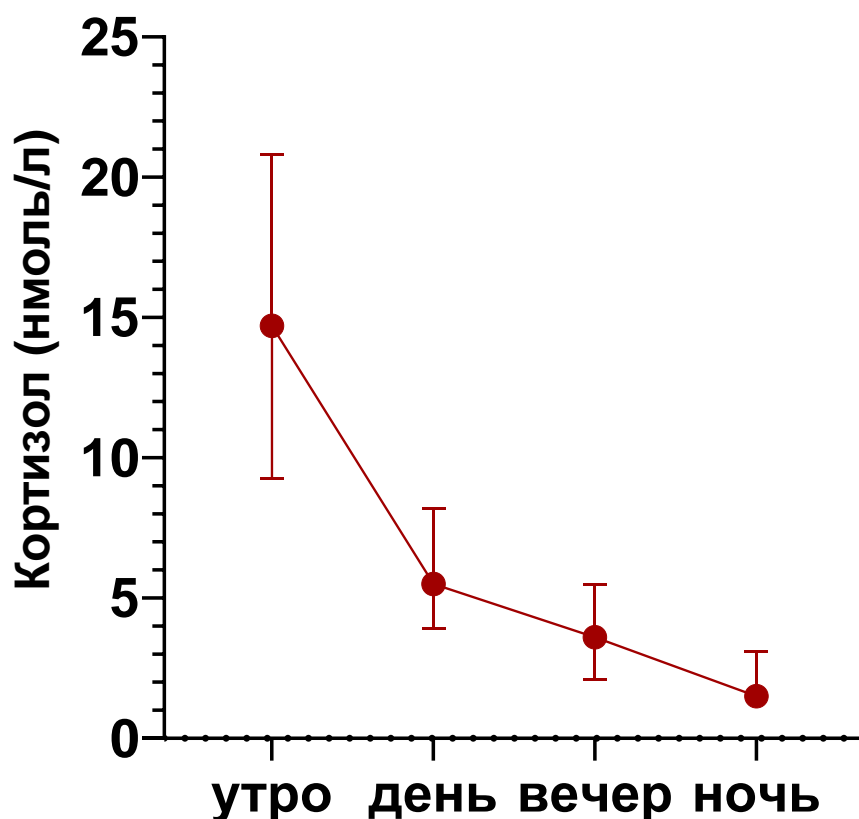


Рисунок 6 - Суточный ритм кортизола в слюне у обследованных девочек-подростков с ПД до вмешательства

Оценка суточного ритма кортизола в слюне показала, что у всех обследованных девочек-подростков с первичной дисменореей были сохранены суточные колебания уровня кортизола. Уровни кортизола демонстрировали характерный циркадный ритм с максимальными значениями в утренние часы 14,7 [9,25; 20,83] нмоль/л и постепенным снижением в течение дня (днем 8,2 [3,93; 5,5] нмоль/л, вечером 5,5 [2,1; 3,6] нмоль/л), достигая минимальных значений ночью 1,5 [1,5; 3,1] нмоль/л.

После распределения девочек-подростков случайным образом в две группы: основную и контрольную. В основной группе девочки-подростки принимали витамин D в течение трех месяцев ежедневно. Контрольная группа получала плацебо в течение того же периода. Такой дизайн позволил оценить специфическое влияние витамина D на изучаемые показатели.

С целью исключения влияния исходных различий на результаты исследования был проведен сравнительный анализ групп по возрасту, антропометрическим данным, интенсивности боли по визуальной аналоговой шкале и лабораторных показателей крови и слюны до начала исследования.

Таблица 1 – Характеристика девочек-подростков с первичной дисменореей по возрасту, физического развития и интенсивности боли в основной и контрольной группах

Параметры	Группа		
	Основная	Контрольная	P
	Me [Q1; Q3]		
Возраст	14 [13; 15]	14 [13; 15]	0,384
Рост (см)	163 [158; 165]	160 [157; 165]	0,371
Вес (кг)	50 [46; 55]	51 [47; 55]	0,520
ИМТ (кг/см <sup>2</sup> )	19,3 [17,3; 20,9]	19,7 [17,8; 20,8]	0,304
ВАШ (балл)	6 [4; 8]	6 [4; 8]	0,324
Примечание: $p \geq 0,05$			

Анализ данных, представленных в таблице 1, показал, что медиана по возрасту, антропометрические характеристики (рост, вес, индекс массы тела) и выраженность болевого синдрома по визуальной аналоговой шкале до вмешательства были статистически однородны в обеих группах исследования.

Таблица 2 – Характеристика показателей витамина D и суточного ритма кортизола в основной и контрольной группах

Параметры	Группа		
	Основная	Контрольная	p
	Me [Q1; Q3]		
25(OH)D (нг/мл)	11,5 [9,2; 15,9]	13,9 [10,1; 19,9]	0,163
Утренний кортизол (нмоль/л)	14,8 [8,8; 20,4]	14,5 [9,8; 20,9]	0,818
Дневной кортизол (нмоль/л)	5,6 [4,1; 8,5]	5,5 [3,8; 8,2]	0,712
Вечерний кортизол (нмоль/л)	3,8 [2,1; 5,3]	3,4 [2,0; 5,5]	0,639
Ночной кортизол (нмоль/л)	1,5 [1,5; 3,5]	1,5 [1,5; 2,5]	0,437
Примечание: $p \geq 0,05$			

Далее в таблице 2 представлен сравнительный анализ исходных данных по уровню 25(OH) витамина D в сыворотке крови и суточному ритму кортизола в слюне, где различий между группами не выявлено. Полученные данные свидетельствуют о том, что до вмешательства показатели двух групп были

сопоставимы (таблица 2).

### 3.2 Сравнительный анализ содержания витамина D и суточного ритма кортизола до и после вмешательства

В ходе мониторинга девочек-подростков в течение трех месяцев из исследования были исключены 9 девочек из основной группы (n=87) и 15 девочек из контрольной группы (n=80) по разным причинам. Так, результаты исследования были статистически обработаны показателями лабораторного анализа 167 девочек-подростков. В таблице 3 представлен сравнительный анализ по уровню витамина D у девочек-подростков с первичной дисменореей основной группы до и после приема витамина D.

Таблица 3 - Сравнительный анализ по уровню витамина D до и после приема витамина D у девочек-подростков

Уровень витамина D	Время	Основная группа n=87		P
		%	(95%ДИ)	
Норма	До	-	-	0,0001
	После	46	35,5 - 56,4	
Недостаточность	До	11,5	4,8 – 18,2	
	После	43,7	33,3 – 54,1	
Дефицит	До	88,5	81,8 – 95,2	
	После	10,3	3,9 – 16,7	

До вмешательства в основной группе среди девочек-подростков с ПД был диагностирован дефицит витамина D. Однако после приема витамина D в течение трех месяцев в основной группе, как показано в таблице 3, наблюдалась положительная динамика: количество девочек с нормальным уровнем витамина D значительно увеличилось, а уровень дефицита существенно снизился ( $p < 0,0001$ ). Эти данные свидетельствуют о высокой эффективности применения профилактических доз витамина D в коррекции дефицита витамина D у девочек-подростков с первичной дисменореей. Учитывая многочисленные функции витамина D в организме, полученные результаты показали, что коррекция дефицита витамина D может положительно влиять на различные аспекты здоровья, включая улучшение течения первичной дисменореи (таблица 3).

Следующий сравнительный анализ, который указан в таблице 4, был по уровню витамина D до и после приема плацебо у девочек-подростков с первичной дисменореей в контрольной группе.

Таблица 4 - Сравнительный анализ по уровню витамина D до и после приема плацебо у девочек-подростков с ПД

Уровень витамина D	Время	Контрольная группа n=80		p
		%	(95%ДИ)	
Норма	До	-	-	≥0,05
	После	-	-	
Недостаточность	До	22,5	13,3 – 31,7	
	После	13,8	6,2 – 21,3	
Дефицит	До	77,5	68,3 – 86,7	
	После	86,2	78,7 – 93,8	

В контрольной группе наблюдалось увеличение количества дефицита витамина D среди девочек-подростков, которое связано с отсутствием активного компонента в плацебо, а также обусловлено физиологическими процессами и отсутствием восполнения запасов витамина D могли способствовать этому эффекту. Также было обнаружено уменьшение количества недостаточности, но без значимой разницы, что может быть связано с естественными физиологическими колебаниями уровня витамина D, а также с некоторыми индивидуальными особенностями метаболизма (таблица 4).

Далее проведен сравнительный анализ содержания витамина D между группами до и после вмешательства.

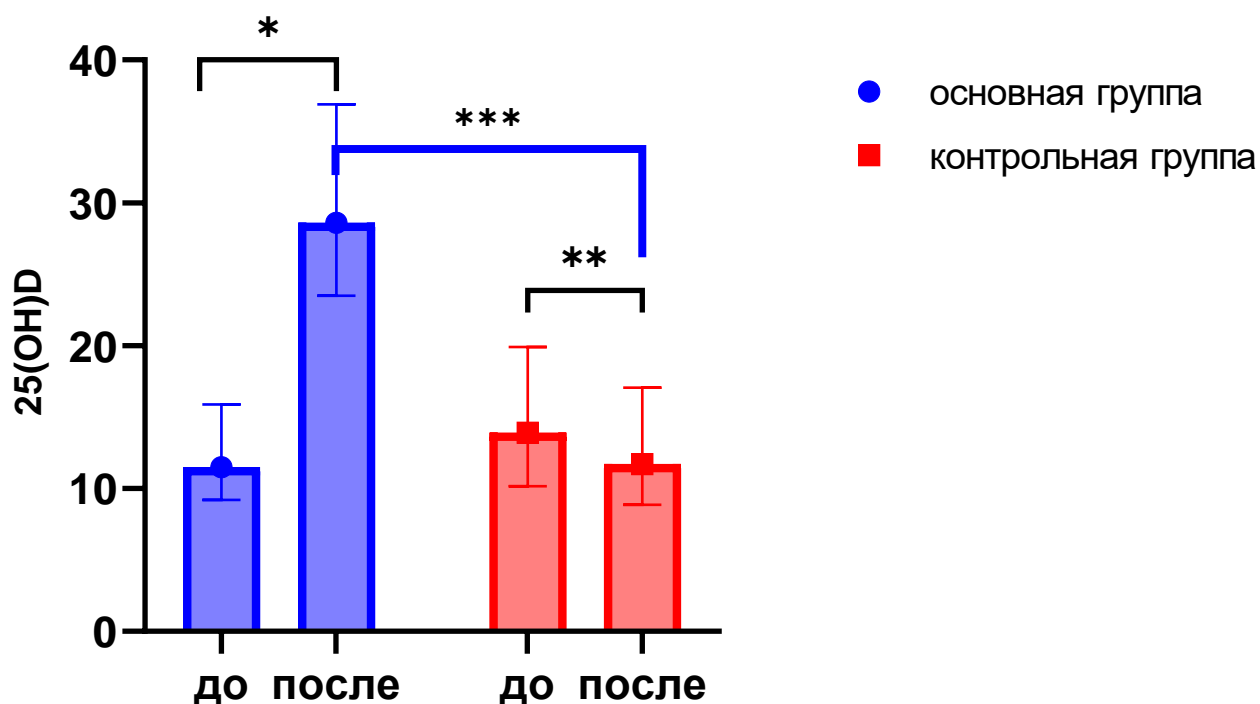


Рисунок 7 – Сравнительный анализ по содержанию витамина D между группами до и после вмешательства

Примечание: \* - сравнение содержание витамина D в основной группе до и после вмешательства; \*\* - сравнение содержание витамина D в контрольной группе до и после вмешательства; \*\*\* - сравнение содержание витамина D между группами после вмешательства ( $p \leq 0,001$ ).

При анализе содержания витамина D в основной группе до и после вмешательства составил 11,5 [9,2; 15,9] нг/мл и 28,6 [23,5; 36,9] нг/мл, в контрольной группе 13,9 [10,1; 19,9] нг/мл и 11,7 [8,8; 17,1] нг/мл соответственно. Выявленные различия внутри группы были достоверными.

Динамика содержание 25(OH) витамина D демонстрирует существенные различия между группами. После трех месяцев приема витамина D в основной группе концентрация 25(OH)D увеличилась с 11,5 [9,2; 15,9] до 28,6 [23,5; 36,9] нг/мл ( $p=0,001$ ), в то время как в контрольной группе она снизилась с 13,9 [10,1; 19,9] до 11,7 [8,8; 17,1] нг/мл ( $p=0,001$ ). Таким образом, уровень 25(OH)D в основной группе увеличился в 2,4 раза по сравнению с контрольной группой (рис. 7).

Далее проведен сравнительный анализ значений суточного кортизола до и после приема витамина D и плацебо в обеих группах. Суточный ритм кортизола у девочек-подростков с ПД не был нарушен. Уровень кортизола оставался наиболее высоким в утренние часы и снижался к вечеру, что соответствует физиологической норме.

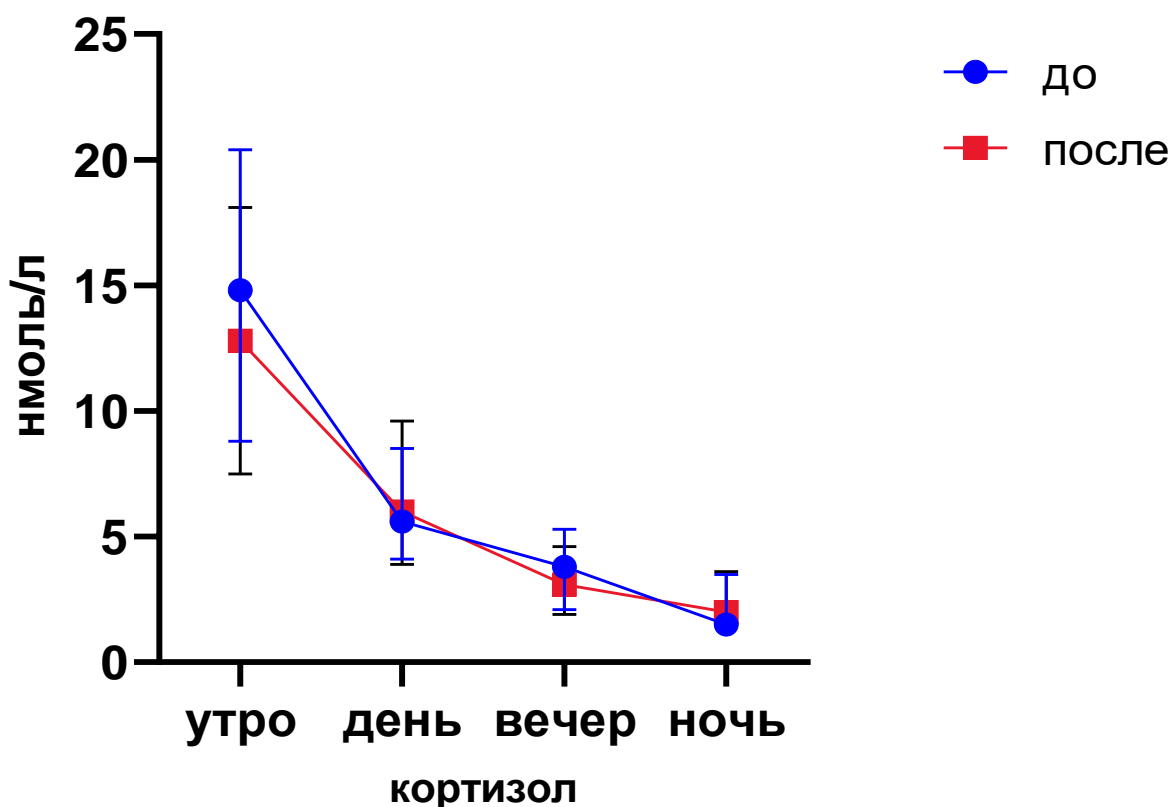


Рисунок 8 – Характеристика суточного ритма кортизола до и после приема витамина D

При сравнительном анализе суточного ритма кортизола до и после приема витамина D в основной группе наблюдалось снижение уровня кортизола в течение дня. В основной группе наблюдалось снижение утреннего кортизола с 14,8 [8,8; 20,4] до 12,8 [7,5; 18,1] нмоль/л ( $p=0,134$ ), вечернего кортизола с 3,8 [2,1; 5,3] до 3,1 [1,9; 4,6] нмоль/л ( $p=0,178$ ) и незначительное повышение дневного кортизола с 5,6 [4,1; 8,5] до 6,0 [3,9; 9,6] нмоль/л ( $p=0,365$ ) и ночного кортизола с 1,5 [1,5; 3,5] до 2,0 [1,5; 3,6] нмоль/л ( $p=0,437$ ) (рисунок 8).

Полученные результаты свидетельствуют о наличии определенных тенденций в изменении суточного кортизола после приема витамина D в основной группе. Несмотря на то, что статистически значимых различий не обнаружено, наблюдается общая тенденция к снижению уровня кортизола в течение дня.

Незначительное снижение утреннего кортизола может указывать на некоторое снижение уровня базового стресса у девочек-подростков после вмешательства.

Снижение вечернего кортизола также согласуется с общей тенденцией к снижению уровня стресса, которое может быть связано с уменьшением интенсивности боли в течение дня. Это можно объяснить тем, что витамин D как метаболический витамин влияет на организм в течение дня, снижая

интенсивность боли, что приводит к снижению уровня кортизола.

Отмеченное незначительное увеличение уровня кортизола в дневное и ночное время укладывается в границы физиологических колебаний и может быть обусловлено индивидуальными особенностями реакции организма или внешними факторами.

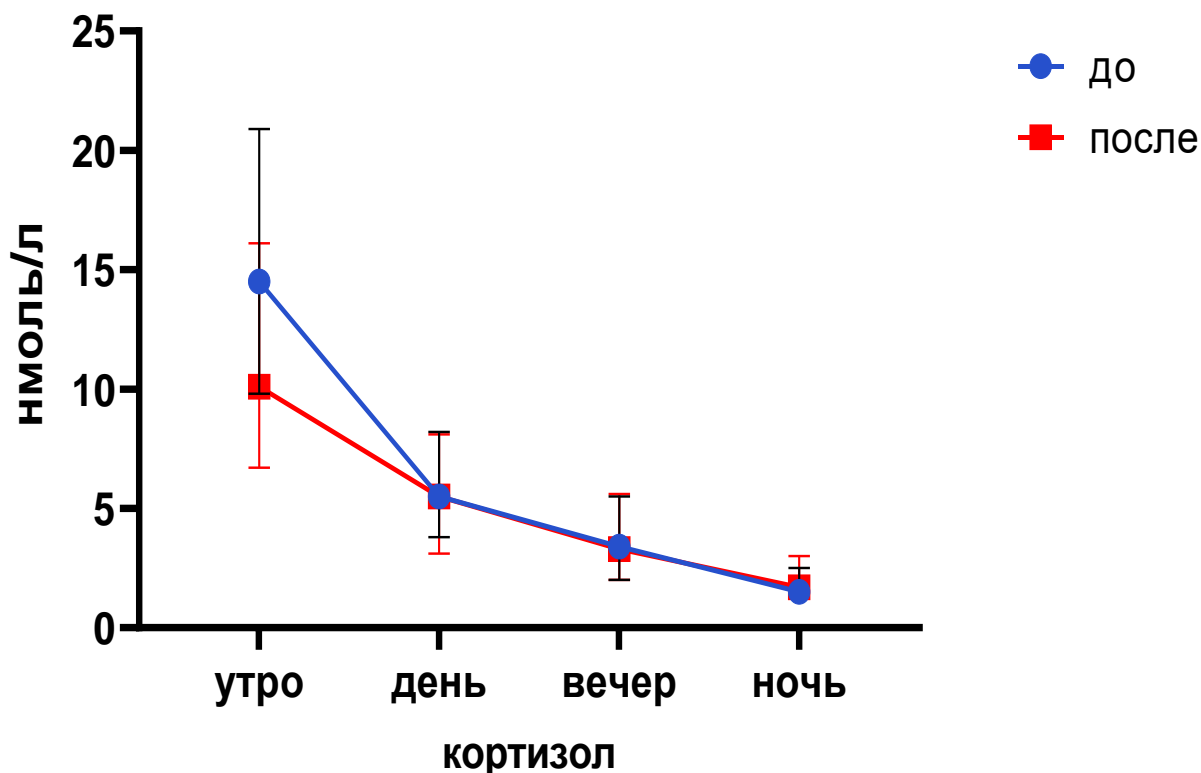


Рисунок 9 - Характеристика суточного ритма кортизола до и после приема плацебо

Сравнительный анализ суточного кортизола у девочек-подростков с первичной дисменореей в контрольной группе показал значительное снижение утреннего кортизола после трех месяцев приема плацебо: с 14,5 [9,8; 20,9] до 10,1 [6,7; 16,1] нмоль/л ( $p=0,001$ ). При этом дневной, вечерний и ночной значения кортизола существенно не изменились, сохранив свой исходный уровень. Дневной кортизол составил до 5,5 [3,8; 8,2] после 5,5 [3,1; 8,1] нмоль/л ( $p=0,874$ ), вечерний кортизол до 3,4 [2,0; 5,5] после 3,3 [2,0; 5,6] нмоль/л ( $p=0,914$ ) и ночной кортизол до 1,5 [1,5; 2,5] после 1,7 [1,5; 3,0] нмоль/л ( $p=0,227$ ) соответственно.

Полученные данные свидетельствуют о неоднозначной динамике суточного ритма кортизола у девочек-подростков с первичной дисменореей после приема плацебо в течение трех месяцев. Значительное снижение утреннего кортизола в контрольной группе может быть связано с психологическими факторами, связанными с участием в исследовании. Также может быть связано с эффектом плацебо. Ожидание улучшения состояния

может привести к активации внутренних ресурсов организма и снижению уровня стресса. Индивидуальные различия в реакции на стресс и на прием плацебо могут маскировать общие тенденции.

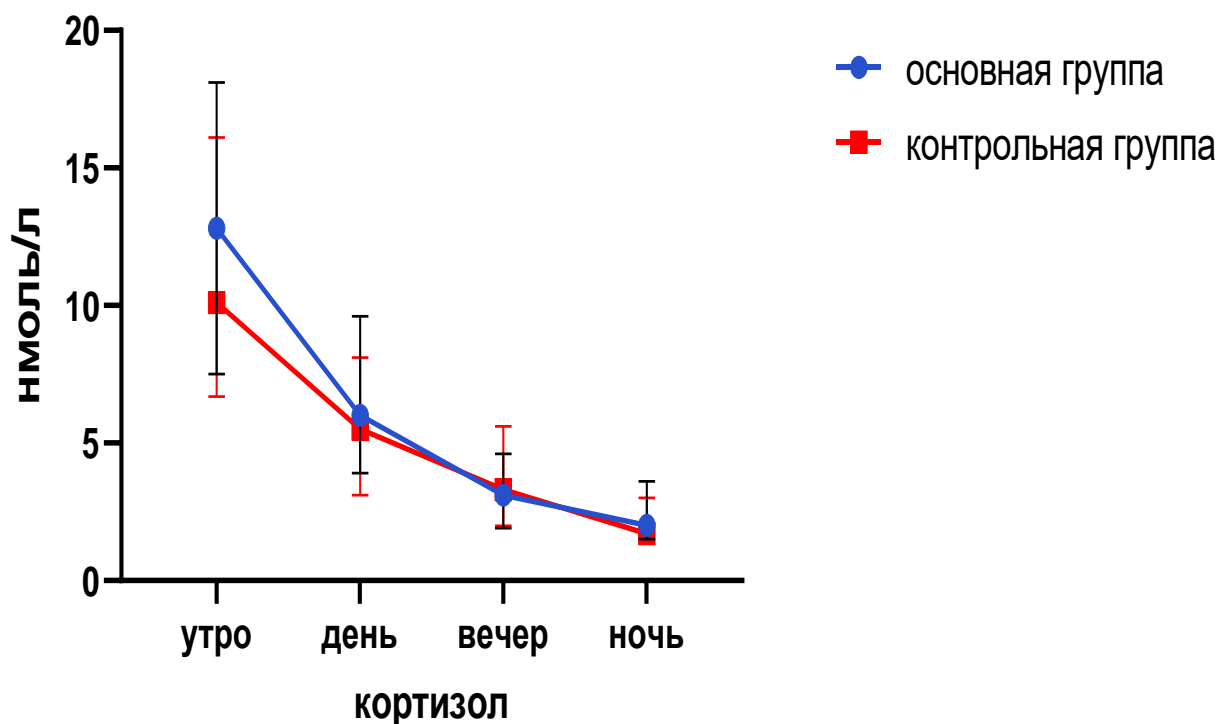


Рисунок 10 - Сравнительный анализ суточного ритма кортизола в основной и контрольной группах после вмешательства

Сравнительный анализ суточного ритма кортизола не выявил статистически значимых различий между группами. Утренний кортизол после вмешательства в основной группе составил 12,8 [7,5; 18,1] нмоль/л и в контрольной группе 10,1 [6,7; 16,1] нмоль/л ( $p=0,907$ ), дневной кортизол 6,0 [3,9; 9,6] нмоль/л и 5,5 [3,1; 8,1] нмоль/л ( $p=0,570$ ), вечерний кортизол 3,1 [1,9; 4,6] нмоль/л и 3,3 [2,0; 5,6] нмоль/л ( $p=0,649$ ), ночной кортизол 2,0 [1,5; 3,6] нмоль/л и 1,7 [1,5; 3,0] нмоль/л ( $p=0,679$ ) соответственно. Полученные данные свидетельствуют о том, что как в основной, так и в контрольной группах уровень кортизола соответствовал суточному ритму, что указывает на сохранение работы гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (рисунок 10).

Следующее сравнение было проведено по интенсивности боли определенной по ВАШ в основной и контрольной группах.



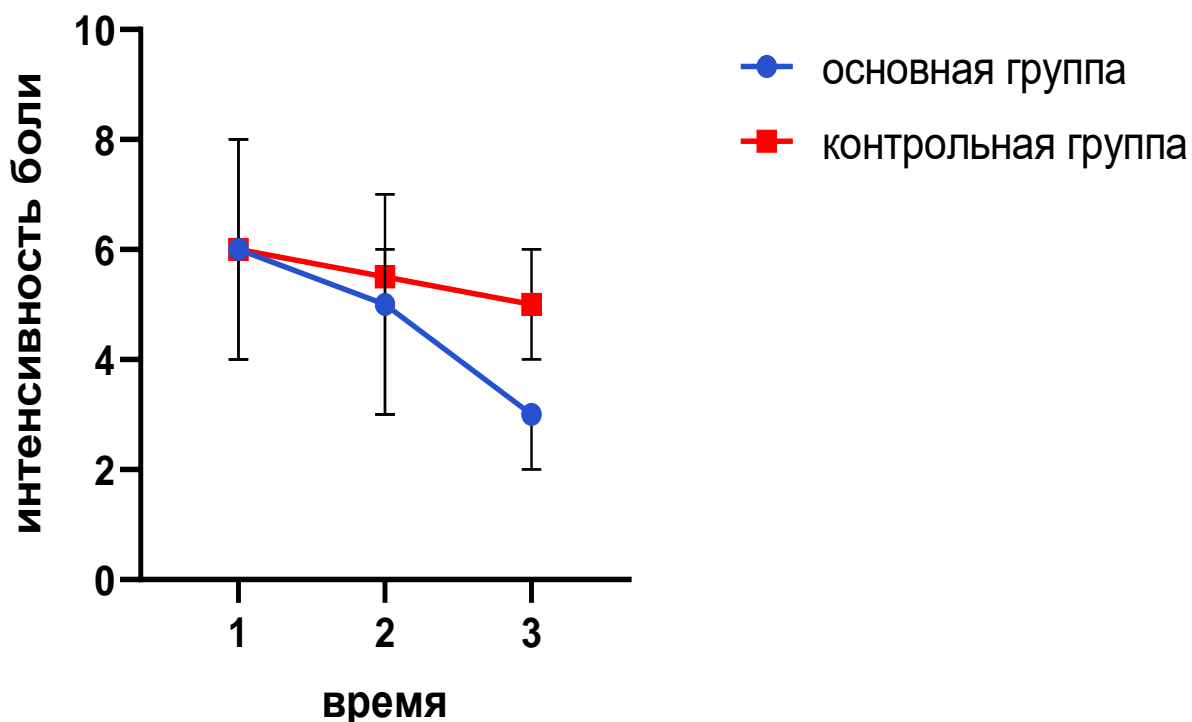


Рисунок 11 - Сравнительный анализ интенсивности боли до и после вмешательства в основной и контрольной группах (1 – до вмешательства; 2 – после 2х месяцев; 3 – после 3х месяцев вмешательства)

Анализ данных, приведенных на рисунке 11, показал, что после трех месяцев приема витамина D и плацебо в обеих группах наблюдалась тенденция к снижению интенсивности боли по ВАШ.

Однако наиболее выраженное уменьшение интенсивности боли было обнаружено в основной группе, принимавшей витамин D, снизилась с 6 [4; 8] до 3 [2; 3] балла, что показало значительное улучшение течения первичной дисменореи у девочек-подростков ( $p=0,000$ ). Тогда как в контрольной группе наблюдалось незначительное уменьшение интенсивности боли с 6 [4; 8] до 5 [4; 6] балла ( $p \geq 0,05$ ).

Анализ динамики показателей выявил значительное снижение уровня интенсивности боли в основной группе, получавшей витамин D, по сравнению с контрольной группой. Если в начале исследования уровень интенсивности боли в обеих группах был сопоставим, то к концу исследования интенсивность боли по ВАШ в основной группе снизился на 2 раза. В то же время, в контрольной группе наблюдалось незначительное и статистически не значимое снижение болевых ощущений. Динамика показателей свидетельствует о том, что прием витамина D привел к значительному снижению интенсивности боли у девочек-подростков. Снижение боли в контрольной группе может быть обусловлено естественными физиологическими колебаниями или психологическими факторами (эффект плацебо).

С помощью статистических методов была проанализирована динамика изменения продолжительности менструальных болей у девочек-подростков в обеих группах за трехмесячный период наблюдения.

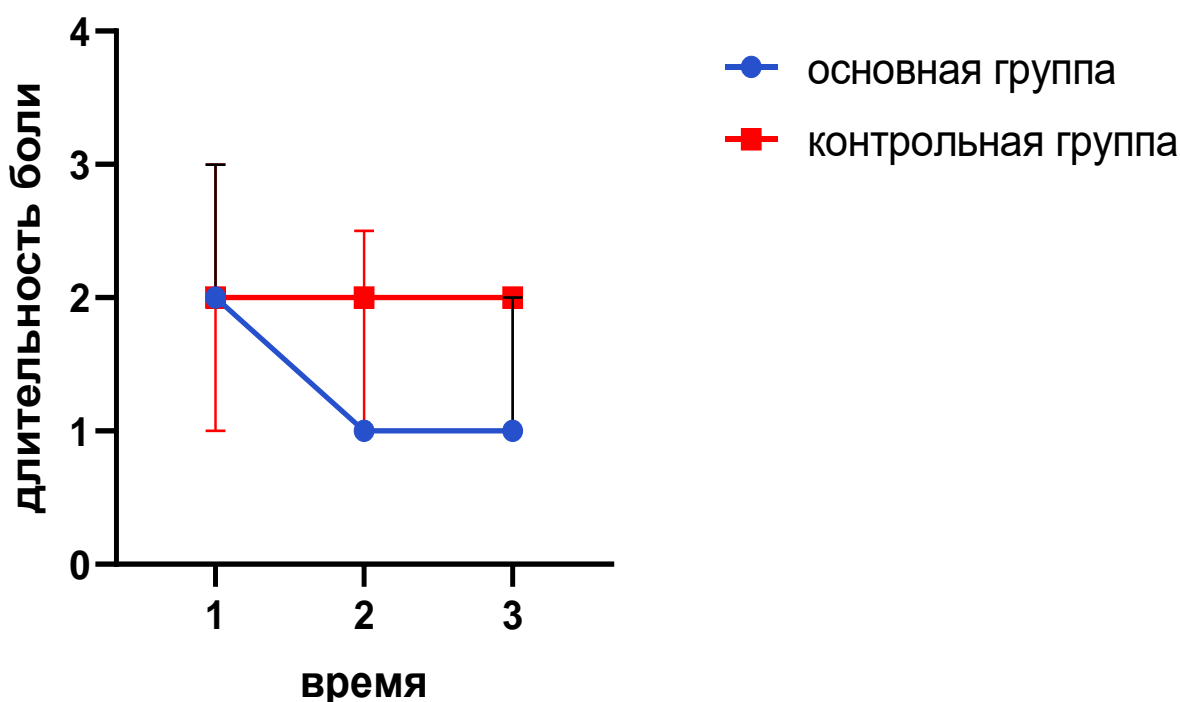


Рисунок 12 - Сравнительный анализ длительности боли в основной и контрольной группах до и после вмешательства (1 – до вмешательства; 2 – после 2х месяцев; 3 – после 3х месяцев вмешательства)

Анализ данных показал значительное снижение продолжительности менструальных болей в основной группе по сравнению с контрольной группой. В основной группе длительность боли снизилась с 2 [1; 3] до 1 [1; 2] дней ( $p=0,000$ ), в то время как в контрольной группе существенных изменений не наблюдалось и составил до 2 [1; 3] до 2 [1; 2] (рисунок 12).

Далее проведен тест Мак-Немара для оценки влияния вмешательства на уровень суточного ритма кортизола в основной и контрольной группах до и после вмешательства. Результаты представлены в таблицах 5-8.

Таблица 5 – Частота встречаемости по уровню утреннего кортизола до и после вмешательства в обеих группах

Показатель	Группа	Вмешательство		p
		до	после	
Утренний кортизол	Основная	30/87	18/87	0,045
	Контрольная	27/80	10/80	0,003

При анализе было установлено статистически значимое снижение частоты завышенного уровня утреннего кортизола у девочек-подростков с ПД после вмешательства в основной группе с 34% до 21% ( $p=0,045$ ), а в контрольной группе с 34% до 12% ( $p=0,003$ ).

Таблица 6 – Частота встречаемости по уровню дневного кортизола до и после вмешательства в обеих группах

Показатель	Группа	Вмешательство		p
		до	после	
Дневной кортизол	Основная	10/87	13/87	0,664
	Контрольная	5/80	9/80	0,424

Проведенный анализ результатов после вмешательства в обеих группах наблюдалась негативная динамика: увеличилась частота случаев с повышенным уровнем дневного кортизола без значимых различий. Тогда как, в основной группе этот показатель вырос с 5% до 9%, а в контрольной группе – с 6% до 11%.

Таблица 7 – Частота встречаемости по уровню вечернего кортизола до и после вмешательства в обеих группах

Показатель	Группа	Вмешательство		p
		до	после	
Вечерний кортизол	Основная	16/87	10/87	0,286
	Контрольная	12/80	15/80	0,690

Далее сравнительный анализ, представленных в таблице 7, показал, что после вмешательства частота случаев повышенного уровня вечернего кортизола в основной группе снизилась с 14% до 7%. В контрольной группе наблюдалась противоположная тенденция – доля девочек-подростков с ПД с повышенным уровнем кортизола увеличилась с 15% до 19%. Тем не менее выявленные различия в зеркальном отражении остаются незначимыми.

Таблица 8 – Частота встречаемости по уровню ночного кортизола до и после вмешательства в обеих группах

Показатель	Группа	Вмешательство		p
		до	после	
Ночной кортизол	Основная	2/87	2/87	-
	Контрольная	3/80	9/80	0,146

В основной группе не было выявлено существенной динамики в отношении частоты случаев с повышенным ночным уровнем кортизола: этот

показатель остался стабильным на уровне 2%. В контрольной группе наблюдалась положительная динамика, но в противоположном направлении: доля девочек с повышенным ночным кортизолом увеличилась с 6% до 11% (таблица 8).

Анализ парных данных с помощью теста Мак-Немара позволил выявить различия в динамике суточного ритма кортизола в ответ на вмешательство. Результаты показали, что вмешательство привело к улучшению суточного ритма кортизола в основной группе, особенно в утреннее и вечернее времени суток. В контрольной группе наблюдалась противоположная тенденция, за исключением утренних показателей, которые снизились в обеих группах. Это свидетельствует о том, что проведенное вмешательство эффективно нормализует реакцию организма на стресс, особенно в периоды наибольшей активности и отдыха.

### 3.3 Характеристика групп по параметрам предменструального синдрома у девочек-подростков с первичной дисменореей до и после вмешательства

В таблицах 9 и 10 представлены результаты сравнительного анализа продолжительности менструации, обильности менструальных выделений и предменструального синдрома у девочек-подростков с первичной дисменореей до и после приема витамина D и плацебо.

Таблица 9 – Сравнительный анализ параметров и симптомов менструального цикла у девочек-подростков в основной группе до и после вмешательства

Параметры	Основная группа (n=87)		P
	До	После	
	% (95%ДИ)		
Среднее количество дней кровотечения:			
- Короткие периоды кровотечения (<4 дня)	13,8 (6,5-21)	12,6 (5,7-19,6)	-
- Нормальные менструации (4–7 дней)	74,7 (65,6-83,8)*	87,4 (80,4-94,3)*	0,041
- Длительные менструации (>7 дней)	11,5 (4,8-18,2)*	0*	0,002
Обильность менструальных выделений:			
- Скудный	9,2 (3,1-15,3)	6,9 (1,6-12,2)	-
- Умеренный	55,2 (44,7-65,6)*	82,8 (74,8-90,7)*	0,001
- Обильный	35,6 (25,6-45,7)*	10,3 (3,9-16,7)*	0,001

Симптомы, связанные с менструацией:			
- головная боль	24,1 (15,1-33,1)*	10,3(3,9-16,7)*	0,038
- тошнота, рвота	2,3 (-0,9-5,4)	5,7 (0,9-14,7)	-
- боли в области желудка, отсутствие аппетита	12,5 (5,7-19,6)*	3,4 (-0,4-7,3)*	0,039
- проявление нескольких симптомов	12,6 (5,7-19,6)*	0*	0,031
- только боли внизу живота	48,3 (37,8-58,8)*	80,5 (37,8-58,8)*	0,0001
Тревожность во время менструации			
- Есть	75,9 (66,9-84,9)*	34,5 (24,5-44,5)*	0,0001
- Нет	24,1 (15,1-33,1)*	65,5 (55,5-75,5)*	0,0001
Нарушение менструального цикла			
- Есть	16,1 (8,4-23,8)	9,2 (3,1-15,3)	-
- Нет	83,9 (76,2-91,6)	90,8 (76,2-91,6)	-

\* - различия между группами в зависимости от вмешательства (плацебо и витамин D) статистически значимы (p < 0,05)

Анализ данных показал, что прием витамина D способствовал нормализации продолжительности менструального цикла у девочек-подростков с первичной дисменореей. По окончании исследования доля девочек-подростков с нормальным менструальным циклом в основной группе после приема витамина D значительно увеличилась, а случаи длительных менструаций полностью отсутствовали.

В основной группе отмечено достоверное увеличение доли девочек с нормальными менструациями на 12,7% (p=0,041) и одновременное снижение количества девочек с обильными менструациями на 25,3% (p<0,001). Такая динамика может быть связана с противовоспалительными и сосудосуживающими свойствами витамина D, которые способствуют снижению интенсивности менструального кровотечения.

В основной группе наблюдалось значительное снижение частоты головных болей (более чем в 2 раза) и болей в животе (более чем в 3 раза), а также улучшение аппетита. Кроме того, после приема витамина D полностью исчезли несколько симптомов, которые ранее наблюдались у девочек одновременно.

Анализ данных показал, что в основной группе прием витамина D привел к достоверному снижению уровня тревожности во время менструального цикла девочек-подростков. Положительное влияние витамина D на эмоциональное благополучие может быть связано с его способностью регулировать уровень серотонина и других медиаторов, участвующих в развитии тревоги.

Полученные результаты свидетельствуют о положительном влиянии витамина D на течение менструального цикла и позволяют рекомендовать его

в качестве дополнительного средства при купировании течения первичной дисменореи.

Таблица 10 – Сравнительный анализ параметров и симптомов менструального цикла у девочек-подростков в контрольной группе до и после вмешательства

Параметры	Контрольная группа (n=81)		P
	До	После	
	% (95%ДИ)		
Среднее количество дней кровотечения:			
- Короткие периоды кровотечения (<4 дня)	20 (11,1-28,4)	12,5 (5,2-19,5)	-
- Нормальные менструации (4–7 дней)	77,5 (68,7-86,8)	65,0 (55,1-75,8)	-
- Длительные менструации (>7 дней)	2,5 (-0,9-5,8)*	22,5 (13,2-31,3)*	0,0001
Обильность менструальных выделений:			
- Скудный	8,8 (2,5-14,8)	2,5 (-0,9-5,8)	-
- Умеренный	62,5 (52,4-73,5)	61,2 (51,1-72,3)	-
- Обильный	28,7 (18,6-38,2)	36,3 (25,4-46,2)	-
Симптомы, связанные с менструацией:			
- головная боль	21,3 (12,1-29,9)	26,3 (16,4-35,5)	-
- тошнота, рвота	3,8 (-0,4-7,8)	3,8 (-0,4-7,8)	-
- боли в области желудка, отсутствие аппетита	3,8 (-0,4-7,8)	6,3 (0,9-11,4)	-
- проявление нескольких симптомов	6,3 (0,9-11,4)	6,3 (0,9-11,4)	-
- только боли внизу живота	65 (55,1-75,8)	57,3 (47,3-68,8)	-
Тревожность во время менструации			
- Есть	67,5 (56,4-76,9)	70,0 (59,1-79,2)	-
- Нет	32,5 (21,9-42,3)	30,0 (19,7-39,6)	-
Нарушение менструального цикла			
- Есть	15,0 (7,1-22,6)	15,0 (7,1-22,6)	-
- Нет	85,0 (76,0-91,9)	85,0 (76,0-91,9)	-

Анализ данных в контрольной группе показал, что прием плацебо не повлиял на продолжительность менструального цикла у девочек-подростков с первичной дисменореей. По окончании исследования в контрольной группе доля девочек-подростков с нормальным менструальным циклом увеличилось на 12,5%. Наблюдалась противоположная динамика продолжительности менструаций в контрольной группе число случаев длительных менструаций существенно возросло на 20% ( $p=0,0001$ ) по сравнению с основной группой.

В контрольной группе наблюдалось незначительное увеличение частоты головных болей на 5%, болей в области желудка, отсутствие аппетита и тревожности во время менструального цикла девочек-подростков на 2,5%. По остальным симптомам ПМС после приема плацебо существенных изменений не наблюдалось.

### 3.4 Корреляционный анализ между витамином D, кортизолом и интенсивности боли

Проведенный корреляционный анализ данных выявил некоторые взаимосвязи между содержанием витамина D, суточным ритмом кортизола и интенсивностью боли у девочек-подростков с ПД после вмешательства.

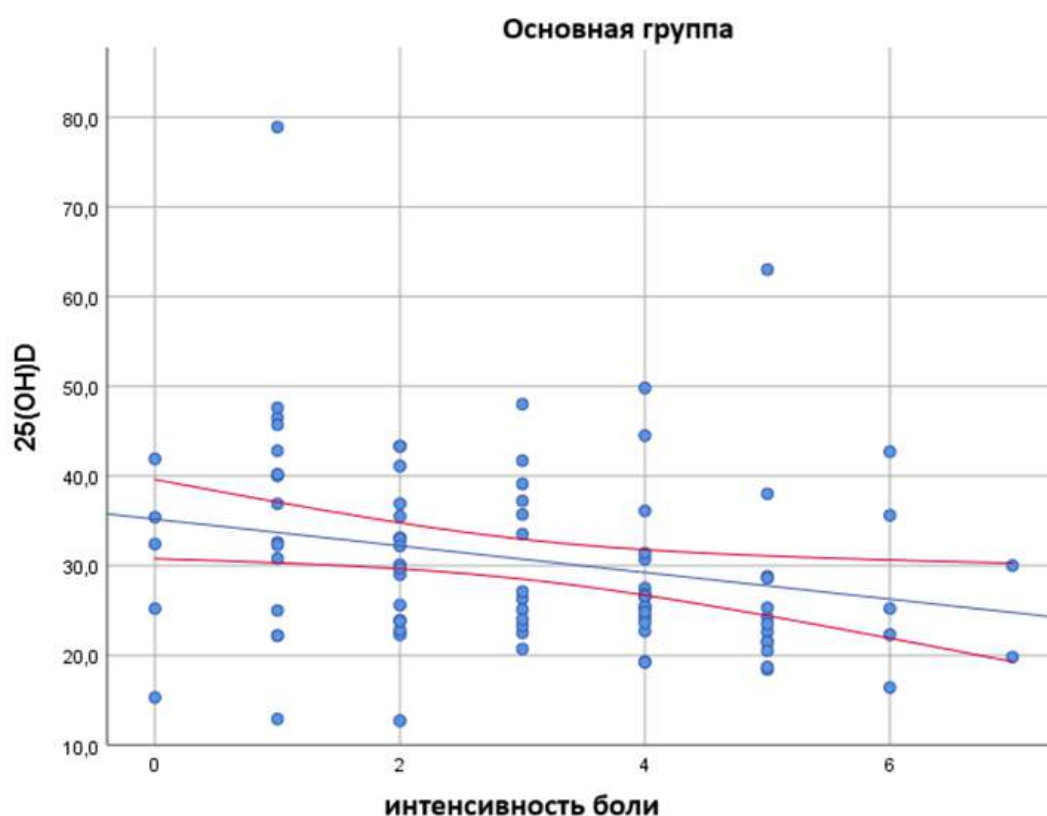


Рисунок 13 – Корреляция между содержанием витамина D и интенсивностью боли в основной группе после приема витамина D

Корреляционный анализ, результаты которого представлены на рисунке 13, показал, что у девочек-подростков основной группы после приема витамина D наблюдалась умеренная отрицательная корреляция между содержанием витамина D и интенсивностью боли по ВАШ ( $r=-0,3$ ,  $p=0,041$ ). Это свидетельствует о том, что увеличение содержания витамина D в крови сопровождается снижением выраженности болевых ощущений при менструации.

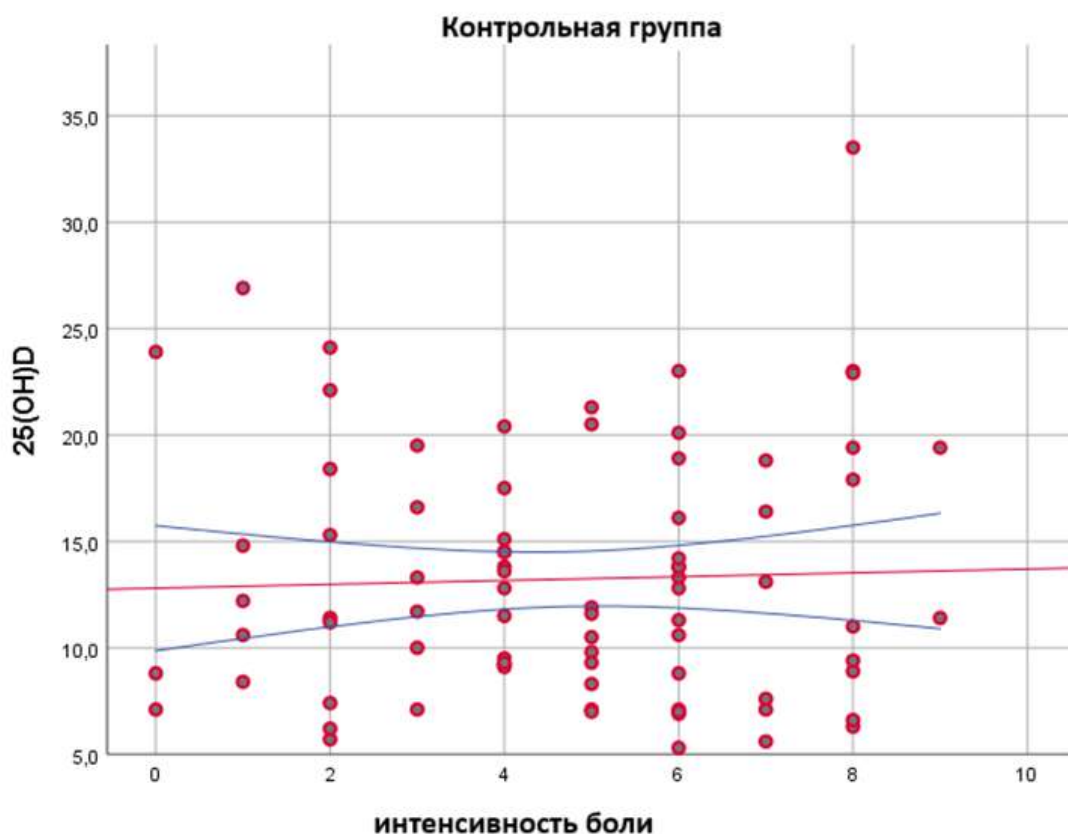


Рисунок 14 - Корреляция между содержанием витамина D и интенсивностью боли в контрольной группе после приема плацебо

Далее проведенный корреляционный анализ не выявил значимых взаимосвязей между содержанием витамина D в сыворотке крови и интенсивностью боли по ВАШ у девочек-подростков с ПД в контрольной группе ( $r= -0,001$ ,  $p=0,991$ ). Это говорит о том, что прием плацебо в течение трех месяцев не повлиял на выше указанные параметры по сравнению с основной группой.



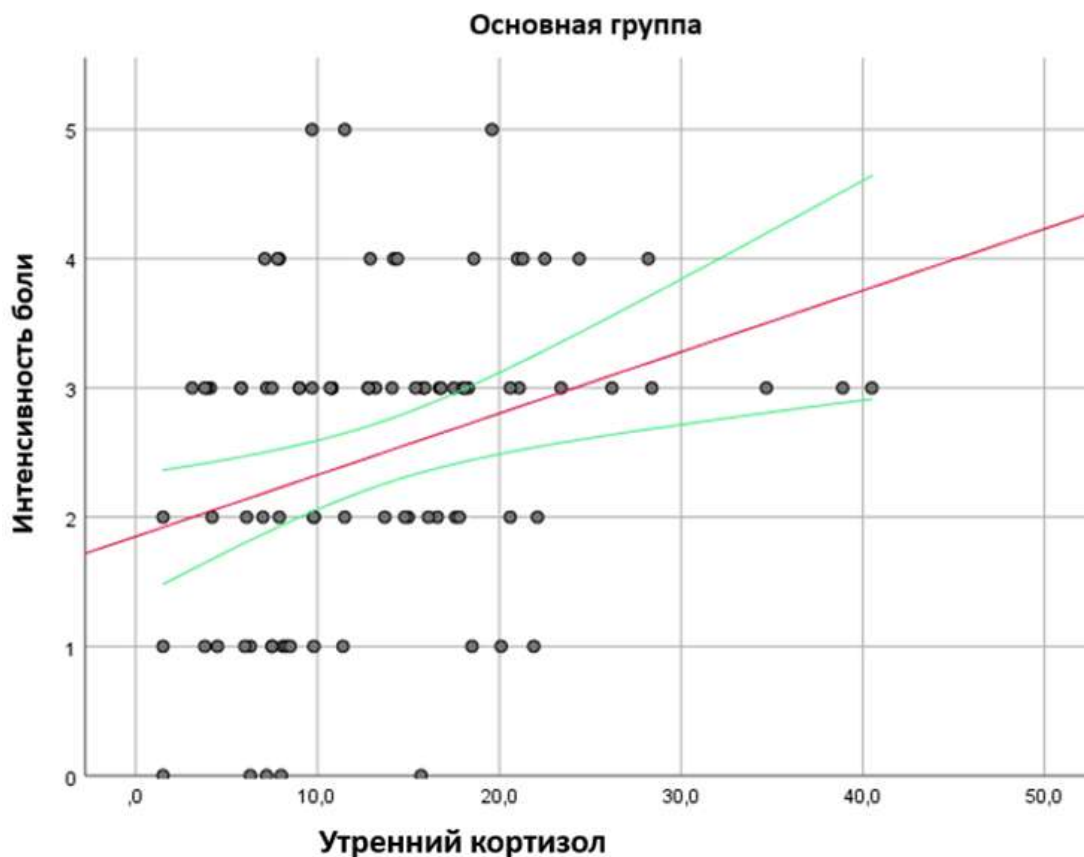


Рисунок 15 - Корреляционная связь между интенсивностью боли и утренним кортизолом в основной группе

При анализе корреляционных связей в основной группе выявлена умеренная положительная связь между интенсивностью боли и утренним кортизолом ( $r=0,34$ ,  $p=0,002$ ). Это очевидное болезненное ощущение указывает на повышенный уровень стресса, который проявляется повышенным уровнем секреции кортизола у девочек-подростков с первичной дисменореей. Такая связь может быть связана с активацией гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы, которая адаптирует организм к началу дня и в ответ на болевые раздражители.

У девочек-подростков в основной группе, принимавшей витамина D, была обнаружена обратная зависимость между уровнем витамина D и утренним и дневным кортизолом. В контрольной группе плацебо таких ассоциаций обнаружено не было. Результаты показывают, что дефицит витамина D у подростков с первичной дисменореей может быть связан с повышенным уровнем стресса и, как следствие, усилением боли. Коррекция дефицита витамина D может способствовать нормализации гормонального фона и снижению интенсивности болевого синдрома.

Наблюдаемая отрицательная корреляция между уровнем витамина D и кортизола у девочек-подростков с первичной дисменореей согласуется с данными предыдущих исследований, демонстрирующих противовоспалительные и нейропротекторные свойства витамина D.

Результаты показывают, что витамин D играет важную роль в регуляции

реакции на стресс у девочек-подростков с первичной дисменореей. Отрицательная корреляция, обнаруженная между уровнями витамина D и утренним и дневным кортизолом, позволяет предположить, что повышенное содержание витамина D может способствовать снижению уровня стресса и, следовательно, улучшению самочувствия девочек-подростков, и подчеркивает важность ранней диагностики и коррекции дефицита витамина D.

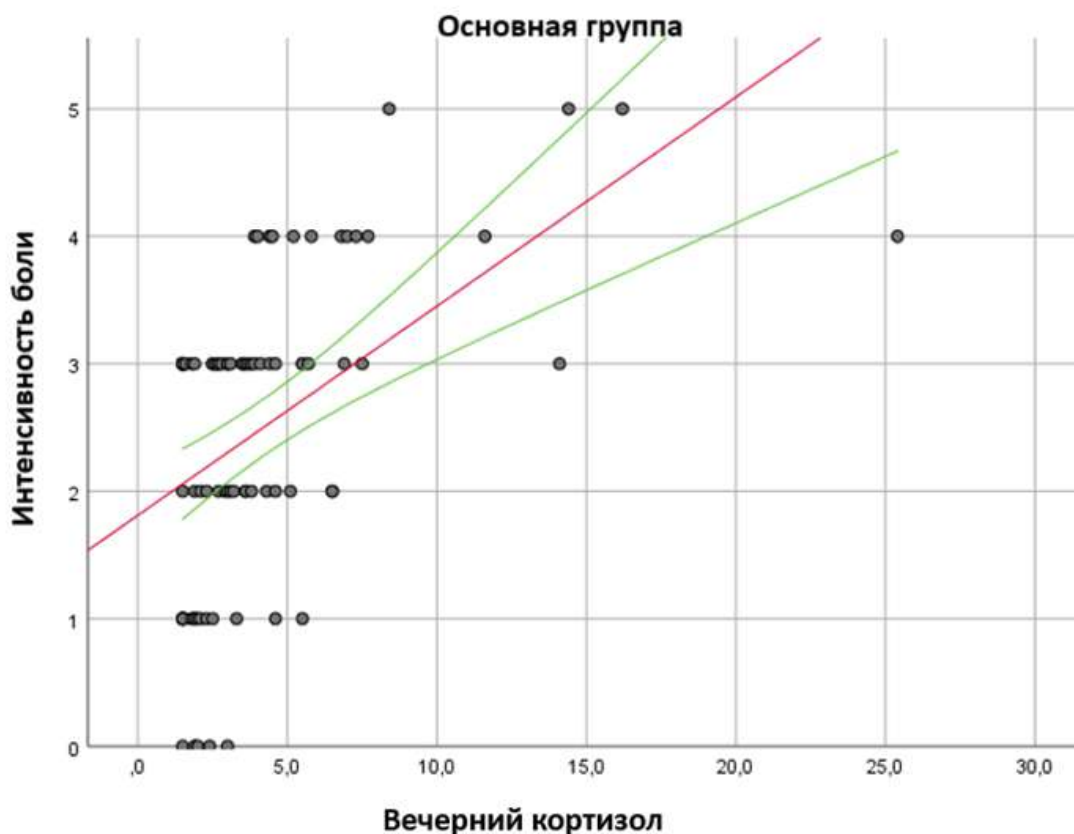


Рисунок 16 - Корреляционная связь между интенсивностью боли и вечерним кортизолом в основной группе

Также была выявлена заметная положительная корреляция между интенсивностью боли и вечерним кортизолом  $r=0,51$  ( $p=0,0001$ ). Результаты исследования демонстрируют, что увеличение интенсивности болевых ощущений, оцениваемых по ВАШ, сопровождается повышением уровня кортизола, что указывает на усиление стрессовой реакции.

Данная связь может подразумевать, что изменение интенсивности боли в течение дня влияет на уровень кортизола, регулируя тем самым стрессовую реакцию организма к концу дня. Высокая корреляция также может свидетельствовать о возможном влиянии психологических факторов, связанных с учебой или бытом, на нейроэндокринные системы.

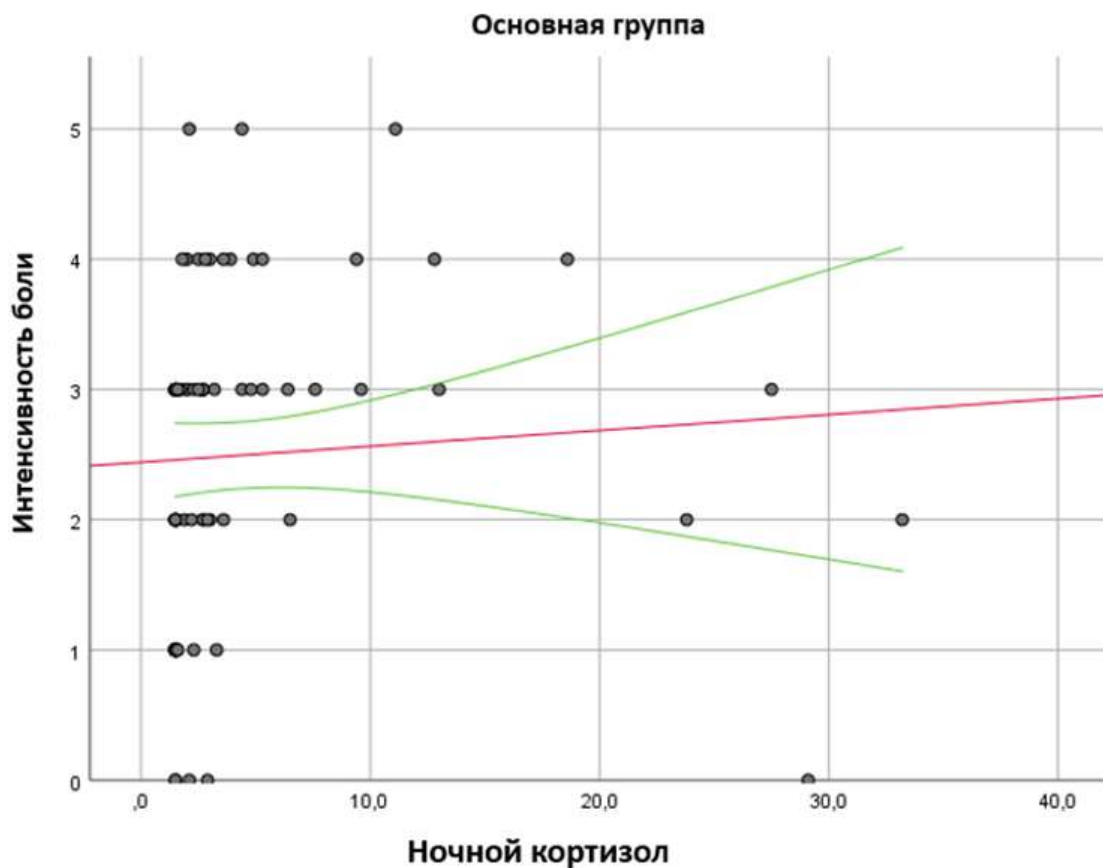


Рисунок 17 - Корреляционная связь между интенсивностью боли и ночным кортизолом после приема витамина D

Анализ данных выявил значимую умеренную положительную корреляцию между интенсивностью боли и ночным уровнем кортизола  $r=0,38$   $p=0,0001$ , что подтверждает динамику изменений суточного ритма кортизола в зависимости от интенсивности боли по ВАШ.

Девочки-подростки, получавшие витамин D, продемонстрировали значительное снижение интенсивности менструальных болей. Параллельно с этим наблюдалось снижение уровня кортизола в вечерние часы. Эти данные позволяют предположить, что витамин D оказывает обезболивающее действие и снижает уровень стресса, связанного с менструальной болью. Вероятно, это связано с противовоспалительными свойствами витамина D, а также его положительным влиянием на функцию центральной нервной системы.

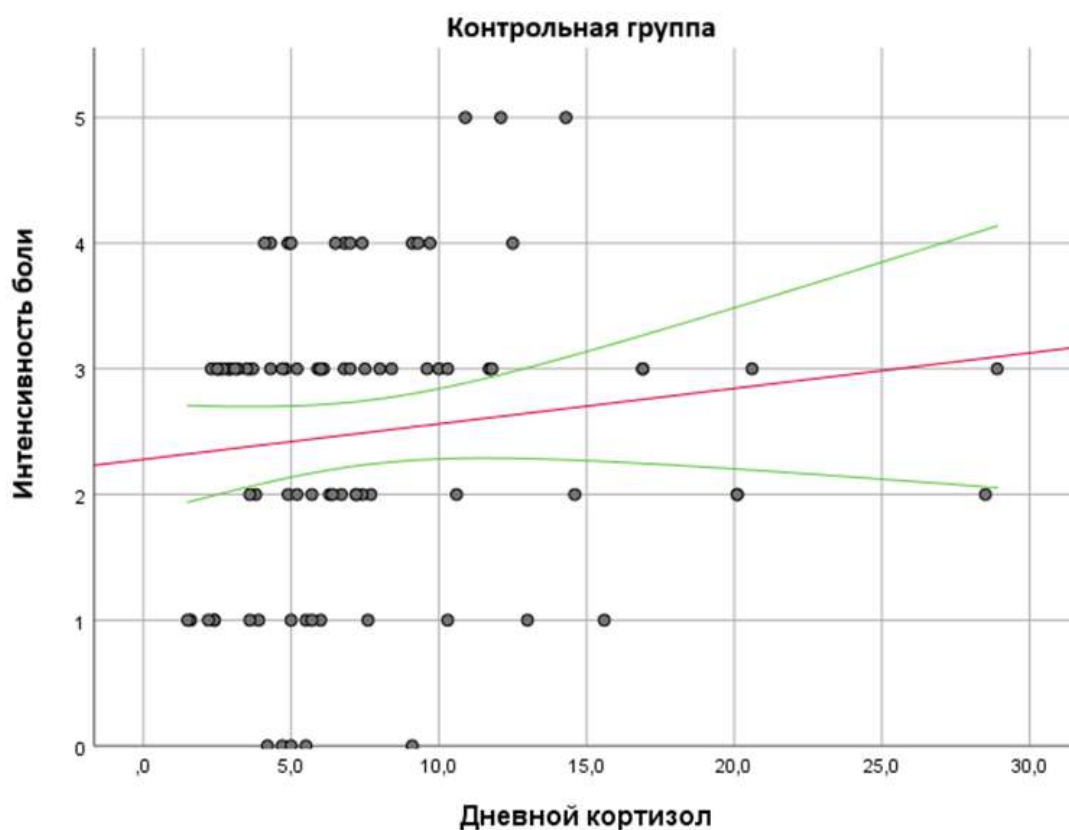


Рисунок 18 - Корреляционная связь между интенсивностью боли и дневным кортизолом в контрольной группе

Полученные результаты показали, что выявленная слабая положительная корреляционная связь между интенсивностью боли и уровнем дневного кортизола  $r=0,2$ ,  $p=0,03$  в контрольной группе, свидетельствует о том, что наблюдаемое улучшение течения ПД у девочек-подростков после приема плацебо в течение трех месяцев можно объяснить тем, что плацебо-эффект может модулировать уровень кортизола. Несмотря на то, что плацебо не содержит активного вещества, оно может вызывать физиологические изменения в организме, в том числе влиять на эндокринную систему. В данном случае, ожидание облегчения боли от плацебо могло привести к снижению уровня дневного кортизола у некоторых девочек-подростков, что, в свою очередь, усилило корреляцию между интенсивностью боли и уровнем дневного кортизола у девочек-подростков с ПД (рисунок 18).

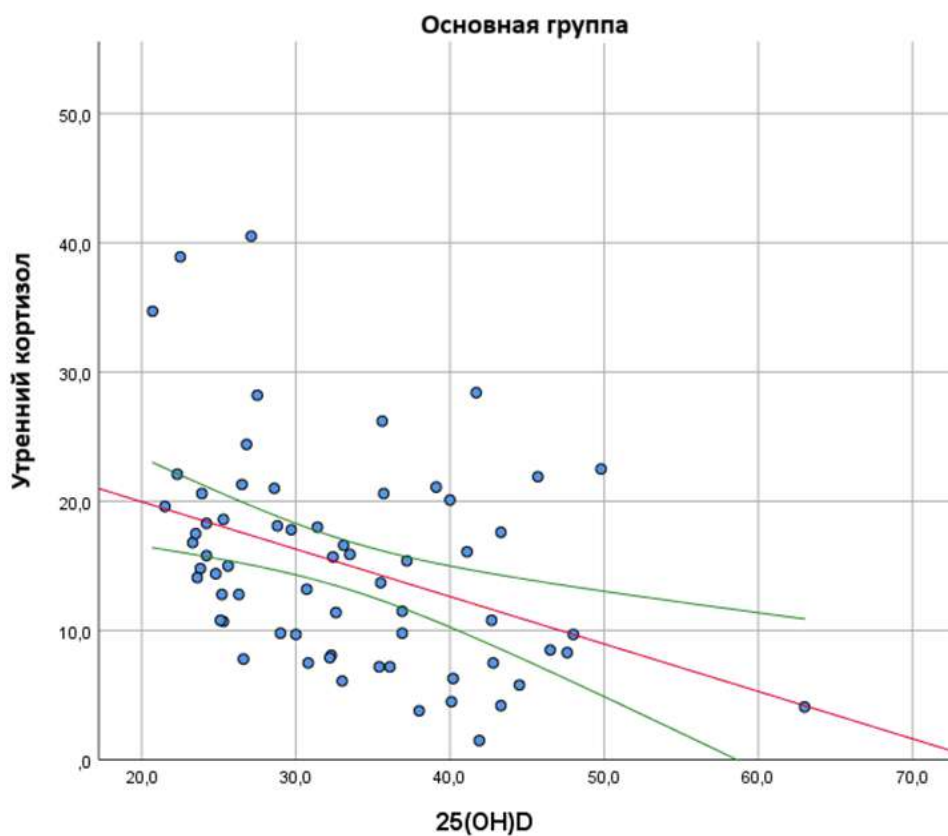


Рисунок 19 - Корреляционная связь между содержанием витамина D и утренним кортизолом в основной группе

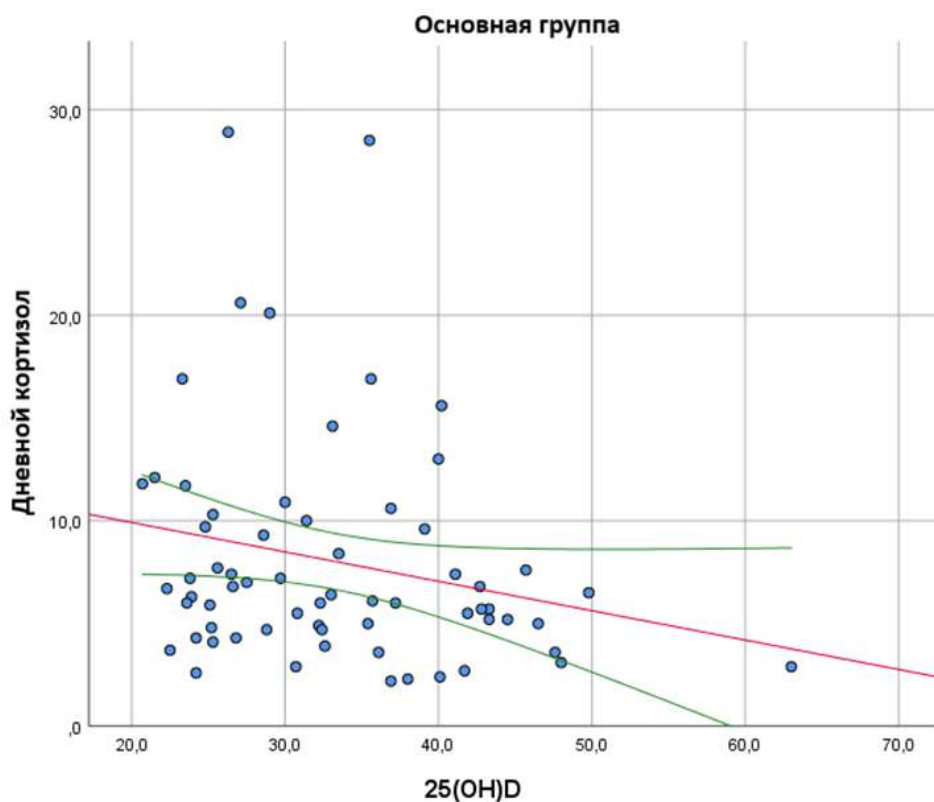


Рисунок 20 - Корреляционная связь между содержанием витамина D и дневным кортизолом в основной группе

Корреляционный анализ данных, представленных на рисунках 19 и 20, выявил обратную зависимость между уровнем витамина D и уровнем кортизола в слюне у девочек-подростков основной группы. Чем выше был уровень витамина D, тем ниже были показатели утреннего ( $r=-0,4$ ,  $p=0,001$ ) и дневного ( $r=-0,25$ ,  $p=0,041$ ) кортизола. Эти данные свидетельствуют о том, что витамин D может играть важную роль в регуляции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы и снижении чувствительности к стрессу у девочек-подростков с менструальными болями. Полученные результаты доказывают, что коррекция дефицита витамина D у девочек-подростков с первичной дисменореей позволяет снизить уровень стресса и улучшить качество жизни.

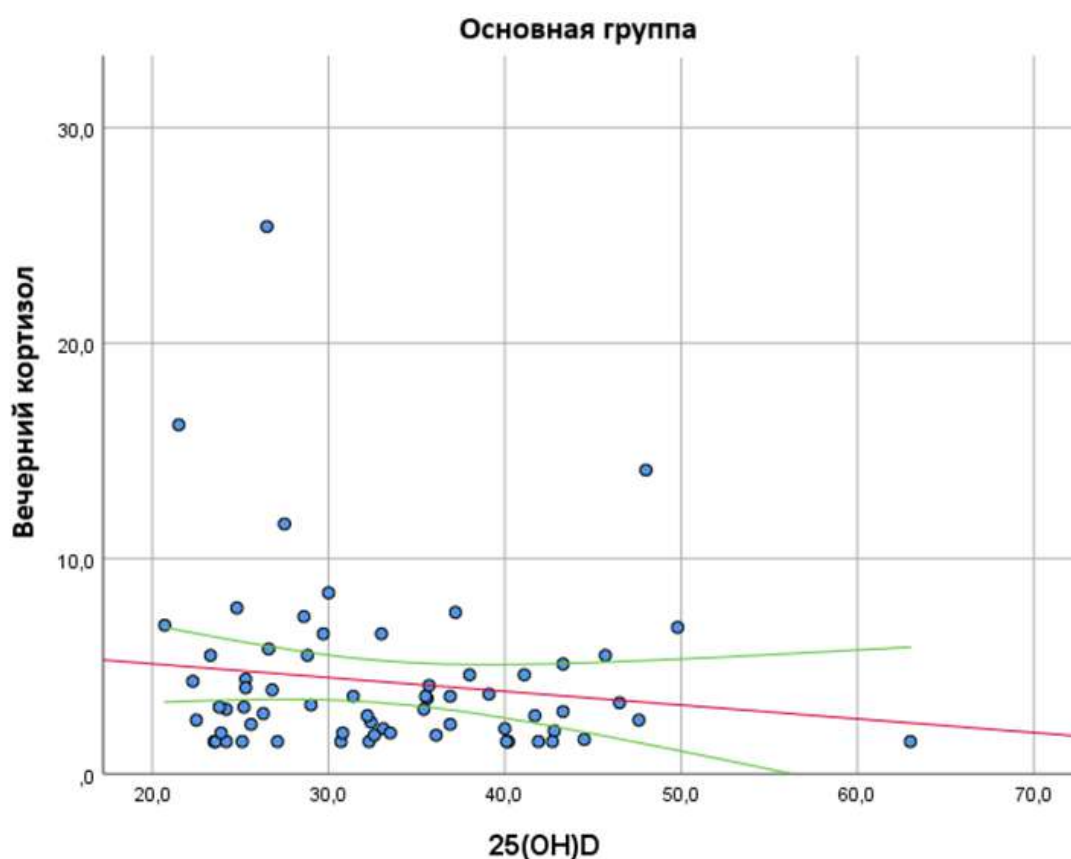


Рисунок 21 - Корреляционная связь между витамином D и вечерним кортизолом в основной группе

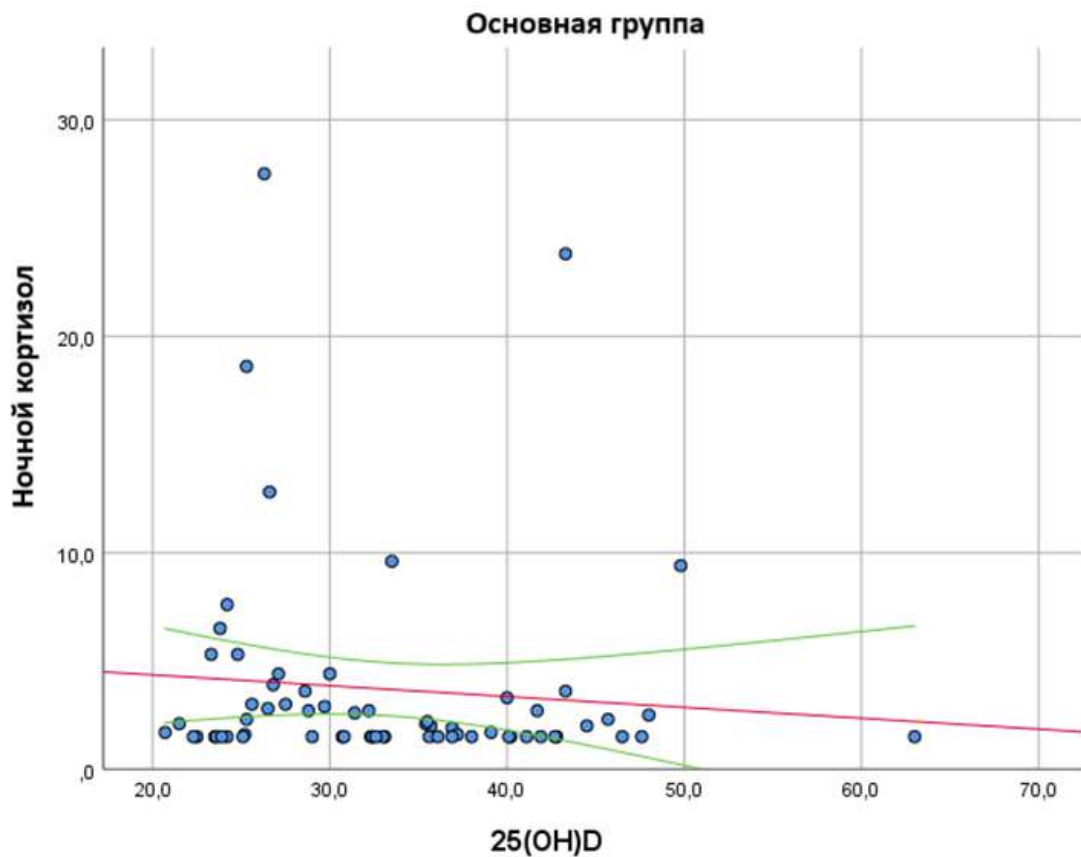


Рисунок 22 - Корреляционная связь между витамином D и ночным кортизолом в основной группе

Корреляционный анализ, представленный на рисунках 21 и 22, не обнаружил статистически значимой связи между содержанием витамина D в сыворотке крови и вечерним  $r = -0,11$  ( $p = 0,377$ ) и ночным  $r = -0,16$  ( $p = 0,199$ ) уровнями кортизола в слюне у девочек-подростков основной группы. Это говорит о том, что уровень витамина D не оказывает существенного влияния на секрецию кортизола в ночное и вечернее время у девочек-подростков, участвующих в исследовании. Это означает, что у данной группы испытуемых не наблюдается прямой связи между витамином D, который играет важную роль в регуляции многих физиологических процессов, и уровнем кортизола, основного гормона стресса.

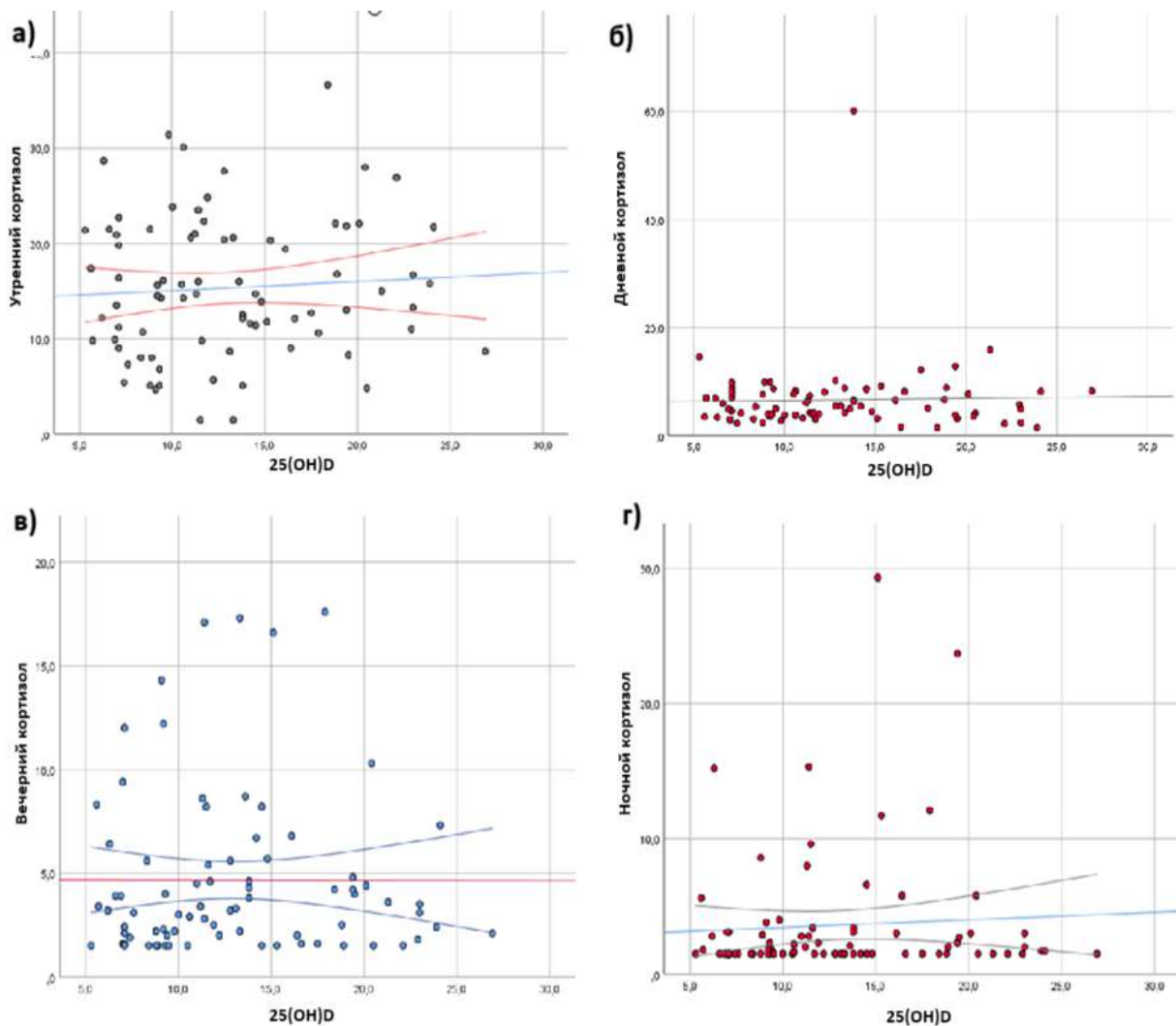


Рисунок 23 – Корреляционная связь между содержанием витамина D и суточным ритмом кортизола в контрольной группе: а – витамин D и утренний кортизол; б – витамин D и дневной кортизол; в – витамин D и вечерний кортизол; г – витамин D и ночной кортизол.

Корреляционный анализ, проведенный для контрольной группы, в отличие от основной группы, не показал статистически значимых взаимосвязей между содержанием витамина D в сыворотке крови и суточным ритмом кортизола в слюне ( $p \geq 0,05$ ), где взаимосвязь между витамином D и утренним кортизолом составила  $r=0,036$ ,  $p=0,749$  (рисунок 23а), витамин D и дневной кортизол  $r=0,161$ ,  $p=0,151$  (рисунок 23б), витамин D и вечерний кортизол  $r=0,085$ ,  $p=0,452$  (рисунок 23в), витамин D и ночной кортизол  $r=0,081$ ,  $p=0,470$  (рисунок 23г).



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

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

Исходя из значений регрессионных коэффициентов, факторы витамин D, утренний и вечерний кортизол имеют прямую связь с вероятностью улучшения течения ПД и снижением интенсивности боли. Прием витамина D снижает шансы развития ПД в 1,96 раза (95% ДИ: 1.29-2,98)  $p=0,002$ , снижение утреннего кортизола – снижает шансы ПД в 3,35 раза (95% ДИ: 1,15-9,79)  $p=0,027$ , снижение вечернего кортизола – снижает шансы развития ПД в 4,05 раза (95% ДИ: 1,12-14,63)  $p=0,033$ .

Таблица 12 - Значение Нэйджелкерка в модели логистической регрессии

Шаг	-2 Log-правдоподобие	R-квадрат Кокса и Снелла	R-квадрат Нэйджелкерка
9	194,704 <sup>a</sup>	0,128	0,177

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

**Чувствительность** составила 91,7%, которая соответствует проценту верных прогнозов о наличии исхода (ПД, наличие или отсутствие менструальной боли);

**Специфичность** составила 37,3% - соответствует проценту верных прогнозов об отсутствии исхода (ПД, наличие или отсутствие менструальной боли);

**Диагностическая эффективность** составила 72,6%, которая соответствует проценту верных прогнозов как о наличии, так и об отсутствии исхода (ПД, наличие или отсутствие менструальной боли).

#### 4 ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

В рамках нашего исследования было установлено, что прием витамина D в течение трех месяцев в профилактической дозе (4000 МЕ) перорально не только нормализует уровень данного витамина, также приводит к снижению интенсивности болевого синдрома при первичной дисменорее у девочек-подростков. Полученные нами результаты совпадают с выводами турецких и иранских исследователей, что подтверждают перспективность применения витамина D у девочек-подростков с дисменореей для уменьшения выраженности болевого синдрома. Об этом свидетельствует наличие обратной корреляционной связи между содержанием витамина D и оценками по ВАШ [72, 183-185].

Несмотря на высокую распространенность дисменореи среди женщин Казахстана, эта проблема остается недостаточно изученной. Исследование, проведенное учеными КазНМУ, выявило, что 73% студенток страдают от болезненных менструаций, причем у 18% боль настолько интенсивна, что значительно ухудшает качество жизни. Низкая обращаемость за медицинской помощью, связанная с культурными особенностями, приводит к широкому распространению самолечения и потенциальным осложнениям. Эти данные статистически значимы и свидетельствуют о необходимости принятия срочных мер. Сравнение с другими странами показывает, что проблема дисменореи актуальна во всем мире, однако ее выраженность и социально-экономические последствия могут варьировать. В Казахстане, учитывая высокую распространенность дефицита витамина D и других микронутриентов, необходимо проводить дополнительные исследования для выявления взаимосвязи между питанием и интенсивностью менструальных болей. Казахстанские ученые после проведенного обследования уверенно заявляют, что молодые девушки применяют широкий спектр обезболивающих препаратов без назначения врача, чаще используют нестероидные противовоспалительные препараты с болеутоляющим действием, анальгетики, спазмолитики [35, 186]. Отечественные ученые-медики изучили влияние фитопрепарата Префемин от британской компании «Амакса» (VAC 20 мг), этот препарат обследованные девушки 17-19 лет принимали по 1 таблетке в день в течении трех месяцев. Наблюдали за эффектом купирования проявлений ПМС различной степени тяжести и этот фитопрепарат авторами предлагается как альтернатива препаратам селективных ингибиторов обратного захвата серотонина [187].

В работах индийских авторов у 70% женщин, принимавшей витамин D и плацебо, был обнаружен дефицит витамина D. В начале исследования и через 2 месяца после приема препарата средний уровень витамина D в основной группе составил около  $16,87 \pm 7,24$  и  $41,93 \pm 9,67$  ( $p < 0.001$ ), в группе плацебо  $16.16 \pm 7.87$  и  $17.45 \pm 9.22$  ( $p > 0.563$ ) соответственно [75]. Наши результаты противоречат, так как дефицит витамина D среди девочек-подростков с ПД составил 85,2% и по уровню витамина D в группе плацебо наблюдается

тенденция к снижению  $15,14 \pm 6,09$  и  $12,97 \pm 5,35$  ( $p > 0,000$ ), чем у индийских женщин.

Исследование Karacın и соавторов предоставляет убедительные доказательства связи между дефицитом витамина D и первичной дисменореей. Авторы демонстрируют, что женщины с дисменореей имеют значительно более низкие уровни витамина D  $8,2 \pm 2,7$  ( $p = 0,001$ ) по сравнению со здоровыми контрольными группами. Дефицит витамина D среди обследованных молодых женщин с ПД составил 80%. Более того, существует прямая корреляция между уровнем витамина D и интенсивностью боли, что свидетельствует о потенциальной роли витамина D в патогенезе первичной дисменореи. Наши результаты аналогичны по распространенности дефицита витамина D среди обследованных девочек-подростков составил 85,2%, но по содержанию витамина D у наших девочек отмечалось сравнительно выше ( $13,63 \pm 5,67$  нг/л) чем у турецких женщин [65].

Далее среди обследованных девочек-подростков после приема витамина D в профилактической дозе (4000 МЕ) в течение трех менструальных циклов наблюдалось улучшение содержания самого витамина D в сыворотке крови, тем самым снижая распространенность ПМС у девочек-подростков с первичной дисменореей. Эти результаты практически согласуются с выводами иранских авторов, которые провели исследования среди девочек-подростков, живущих в Иране. Их обследованный контингент девочек получал высокую дозу витамина D (50 000 МЕ холекальциферола в неделю) и находился под наблюдением в течение 9 недель. Распространенность ПМС после приема витамина D наблюдалось незначимое снижение на 7% (с 32,7% до 25,7%). Тогда как наши результаты были в той же последовательности с 51,7% до 23%, снизилось более чем в 2 раза. A. Bahrami и соавторы подтверждают предположение, что использование витамина D в высоких дозах могут снизить распространенность ПМС и дисменорею, а также оказать положительное влияние на физические и психологические симптомы ПМС [58].

В ходе исследования, проведенного канадскими учеными из Университета Торонто, среди молодых женщин в возрасте от 20 до 29 лет была выявлена связь между дефицитом витамина D и повышенным риском некоторых симптомов предменструального синдрома (ПМС). В частности, у женщин с недостаточным уровнем витамина D чаще наблюдались спутанность сознания, желание уединиться, мышечные судороги, повышенная утомляемость, тревожность и снижение либидо. При этом не была обнаружена статистически значимая связь между дефицитом витамина D и такими распространенными симптомами ПМС, как акне, вздутие живота, перепады настроения, головные боли, бессонница, депрессия и тошнота [188].

Результаты ряда исследований, включая работу Heidari et al. и наши собственные данные, демонстрируют эффективность приема витамина D в коррекции дефицита витамина D и улучшении клинических проявлений предменструального синдрома. Так, в исследовании Heidari et al. было продемонстрировано значимое повышение уровня 25(OH)D в сыворотке крови

после четырехмесячного приема витамина D в дозе 50 000 МЕ (с  $21 \pm 8$  нг/мл до  $40 \pm 8$  нг/мл,  $p < 0,001$ ). Параллельно с этим наблюдалось существенное улучшение общей симптоматики ПМС в экспериментальной группе по сравнению с контрольной ( $p < 0,001$ ) [189]. Аналогичные результаты были получены в нашем собственном исследовании: уровень 25(OH)D увеличился более чем в два раза (с  $12,7 \pm 5,3$  нг/мл до  $30,7 \pm 10,7$  нг/мл), что сопровождалось положительной динамикой физического и эмоционального состояния девочек-подростков.

Результаты исследования Łagowska K. и коллег демонстрируют четкую ассоциацию между дефицитом витамина D и нарушением менструального цикла. Авторы обнаружили, что у женщин с уровнем 25(OH)D ниже 30 нг/мл риск возникновения менструальных дисфункций был в пять раз выше по сравнению с женщинами с более высокими показателями [190]. Полученные нами данные еще раз подтверждают актуальность проблемы дефицита витамина D у подростков, особенно в контексте первичной дисменореи и ПМС. Наши данные, подтверждающие высокий уровень распространенности дефицита витамина D среди девочек-подростков, имеют существенное клиническое значение, поскольку указывают на необходимость включения оценки уровня витамина D в комплекс обследования пациенток с первичной дисменореей.

Таким образом, выполненное наше исследование и описанные в литературных источниках аналогичные работы в Казахстане и за рубежом на сегодняшний день является вопросом дискуссии и требует определенного заключения. Достаточное большое количество работ исследователей описывают недостаточное содержание метаболита витамина D в организме обследованных девочек, но до настоящего времени мы располагаем сложностями по референсным значениям как в возрастном аспекте, так и территориально в странах. Тем не менее, во многих исследованиях за нормальный уровень 25(OH) витамина D взят показатель 30 нг/мл. Актуализирован аспект по ПД, которая достаточно распространенное состояние среди девочек и молодых женщин. Анализ доступных научных публикаций указывает, что проблема ПД и ПМС являются одно другое дополняющее и не относятся к нозологической единице. Вместе с тем, проявления ПД и ПМС в целом дестабилизируют молодой организм в плане социальной сферы, психологической и физической активности, ухудшают в целом качество жизни. Большинство исследователей сходятся во мнении о значимости уровня 25(OH) витамина D при первичной дисменорее и предменструальном синдроме. Однако, несмотря на это, большинство исследований сосредоточено либо на изучении влияния витамина D на проявления первичной дисменореи, либо на предменструальном синдроме в отдельности [187]. Прием витамина D в целях улучшения признаков ПМС авторами описывается в различных дозах и сроках, что свидетельствует о поисках адекватного подхода. Круг данного вопроса изучен более среди взрослых представительниц, как правило 17-19 лет, 18-29 лет и более [188-191],

вместе с тем достаточно скромны исследования в подростковом периоде (12-15 лет) [58, 192]. Данный возрастной период актуален с точки зрения изучаемой проблемы. Этот факт усугубляет физиологическое становление менструального цикла как с позиции физического статуса, так и психофизиологического.

Таким образом, вышеизложенное обсуждение позволило сформулировать следующее: среди обследованных девочек-подростков с ПД и ПМС более 70% характеризуются дефицитом 25(ОН) витамина D в организме. Прием витамина D в течение трех месяцев достоверно улучшает изученные признаки ПМС среди девочек-подростков с первичной дисменореей: уменьшение тревожности, головной боли, боли в области эпигастрия и отсутствие аппетита, также присутствие нескольких симптомов ( $p < 0,031$ ), кроме того достоверно улучшает течение менструального цикла, в частности, по нормализации длительности менструации в днях и обильности выделений.

Витамин D обладает выраженными противовоспалительными свойствами, что помогает уменьшить воспаление в области матки и снизить болевые ощущения. Снижая воспаление, витамин D может уменьшать продукцию простагландинов, которые играют ключевую роль в возникновении спазмов матки. Простагландины играют ключевую роль в развитии воспаления и боли при менструации. Витамин D может снижать их продукцию, тем самым уменьшая интенсивность спазмов [193].

Также имеются данные, что повышенный уровень кальция может усиливать спазмы матки. Это связано с тем, что кальций играет ключевую роль в процессе мышечного сокращения, включая гладкую мускулатуру матки. Несмотря на то, что высокий уровень кальция теоретически может усиливать спазмы, прием витамина D чаще ассоциируется с улучшением симптомов первичной дисменореи. Это связано с тем, что витамин D помогает поддерживать оптимальный уровень кальция в организме, предотвращая как дефицит, так и избыток [194].

Хотя прямая связь между витамином D, кальцием и сократимостью матки требует дополнительных исследований, несомненно, что витамин D оказывает многогранное положительное влияние на течение первичной дисменореи. Его противовоспалительные свойства, модуляция нейротрансмиттеров и потенциальное влияние на сократимость матки делают его перспективным средством для лечения этого состояния [53, 73, 184, 194].

По результатам исследования российских ученых, где они провели санаторно-курортное лечение девочкам-подросткам с дисменореей, до начала лечения (физиотерапия-электрофорез, климатотерапия, диетотерапия, ванны с шалфеем, физические методы лечения) содержание кортизола в слюне было повышено  $15,6 \pm 1,5$  нг/мл (N до 10 нг/мл). После лечения уровень кортизола в слюне несколько снизился (до  $13,35 \pm 1,55$  нг/мл). По результатам данного исследования уровень утреннего кортизола не отличался от исходного уровня, а имел тенденцию снижения к вечеру. При этом кортизол в норме определялся у 21 % девочек, а повышен – у 79 %. После лечения уровень кортизола в слюне

несколько снизился, однако, по данным индивидуального анализа, после лечения уровень кортизола был в норме у 38 % девочек, повышен – у 62 % [6]. В нашем исследовании также наблюдалась тенденция снижения уровня суточного кортизола в слюне в течение дня. После приема профилактической дозы витамина D у девочек-подростков с ПД уровень утреннего кортизола снизился с 14,8 нмоль/л до 12,8 нмоль/л и уровень вечернего кортизола с 3,8 нмоль/л до 3,1 нмоль/л. Повышение секреции кортизола, свидетельствующее об активации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, оказывает различное, главным образом ингибирующее действие на репродуктивную систему и, по-видимому, также играет роль в наличии болевого и вегетативных синдромов при менструации у девочек-подростков с дисменореей [96].

Исследование, проведенное индонезийскими учеными, показало, что средний уровень кортизола у пациентов с хронической первичной дисменореей (72,31 нг/мл) был немного выше, чем у людей без дисменореи (60,38 нг/мл). Однако оба значения находились в пределах нормы, и двумерный анализ не выявил статистически значимой разницы между группами ( $p = 0,148$ ,  $p > 0,05$ ). В нашем исследовании средний уровень кортизола тоже был в пределах нормы. Ранее предполагалось, что повышенный уровень кортизола у женщин с дисменореей в анамнезе обусловлен механизмом тревожности, характерным для лиц, испытывающих хроническую боль. Психологические факторы действительно играют важную роль в развитии первичной дисменореи. С одной стороны, сама дисменорея вызывает беспокойство и может влиять на восприятие боли. С другой стороны, человек, который каждый месяц испытывает дисменорею, может испытывать негативное влияние этого состояния на свою жизнь, что, в свою очередь, может усиливать тревожность. Данное исследование подтверждает связь между психологическим стрессом и дисменореей, обнаружив статистически значимую положительную корреляцию между этими двумя факторами ( $p = 0.001$ ) [13]. [97].

В работах Rolf L. и соавторов были проанализированы и оценены связи добавок витамина D и плацебо с активностью гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. В обеих группах не было значительных изменений уровня кортизола в слюне в течение дня, тогда как в нашем исследовании наблюдалось снижение уровня кортизола в двух группах и только в группе плацебо оно имело достоверное различие [195].

По результатам иранских ученых добавки цинка, витамина D или их комбинации не оказали существенного влияния на уровень кортизола в сыворотке ( $p = 0.974$ ), тогда как в нашем исследовании прием витамина D снизил уровень кортизола в слюне, хотя не имел достоверного различия от исходного уровня [71].

В двойном слепом рандомизированном контролируемом исследовании Ramezani Ahmadi A. и соавторов выявили значительное снижение уровня кортизола в сыворотке у пациентов с дефицитом витамина D в группе принимавших витамин D (2000 МЕ/день) в течение 12 недель ( $p = 0,042$ ). По результатам нашего исследования в основной группе принимавших витамин

D было выявлено только незначительное снижение кортизола в слюне ( $p = 0.845$ ), тогда как в контрольной группе принимавших плацебо наблюдалось значительное снижение уровня кортизола в слюне ( $p = 0.001$ ), что противоречит результатам иранских ученых. Это может быть связано с тем, что их объект исследования были взрослые мужчины, а наши девочки-подростки [84].

По результатам ученых из Польши прием добавок витамина D привел к значительному увеличению его концентрации в организме, независимо от вида диеты, что также совпадают с нашими результатами. Уровень кортизола снизился в обеих группах, изменение было статистически значимым только в группе высокоуглеводной диеты и составило  $-3,5\%$  (в этой группе уровень кортизола натошак снизился с  $14,17 \pm 3,35$  до  $13,93 \pm 2,63$  мкг/г)  $p = 0.03$ ., тогда как в нашем исследований уровень кортизола тоже снизился в обеих группах, но изменение было статистически значимым только в контрольной группе принимавшей плацебо [196].

В других рандомизированных контролируемых исследованиях, где также оценивали уровень кортизол в слюне до и после лечения, наблюдались положительные эффекты плацебо. Это говорит о том, что результаты группы принимавших плацебо были аналогичны с результатами основной группой, где применяли витамин D [197, 198].

По результатам двойного слепого рандомизированного клинического исследования Ivana Skrinjar и коллег из Хорватий было выявлено значительное снижение интенсивности боли и уровня кортизола у пациентов с синдромом жжения во рту как в группе низкоинтенсивной лазерной терапии (НИЛТ), так и в группе плацебо. Несмотря на то, что результаты обеих групп показали улучшение, сложно однозначно утверждать о прямой связи между положительным эффектом и применением НИЛТ. Возможно, наблюдаемое снижение симптомов связано с эффектом плацебо или другими сопутствующими факторами. Для более точной оценки эффективности НИЛТ в лечении синдрома жжения во рту необходимы дополнительные исследования с участием большего количества пациентов и более длительным периодом наблюдения [197].

В исследовании Valodis и коллег из США была использована надежная модель социального стресса для изучения влияния алкоголя на стрессовую реакцию. Авторы продемонстрировали, что высокая доза алкоголя оказывает седативное действие, снижая уровень кортизола. Однако, авторы также отмечают, что эффект плацебо был достаточно сильным, что подчеркивает важность психологических факторов в регуляции стресса. Данное исследование является хорошим примером того, как сочетание экспериментальных и психологических методов может быть использовано для изучения сложных взаимодействий между биологическими и социальными факторами в развитии стрессовых расстройств [198]. В нашем исследований также в контрольной группе наблюдался положительный эффект плацебо, где после приема плацебо в течение трех месяцев у девочек-подростков с ПД

уровень кортизола в слюне значительно снизился по сравнению с основной группы, которые принимали витамин D, где тоже наблюдалось снижение уровня кортизола в слюне.

Наши результаты исследования выявили, что профилактический прием витамина D имеет положительный эффект на уровень кортизола у девочек-подростков с первичной дисменореей, тем самым снижая интенсивность боли. Эти результаты подразумевают, разные механизмы влияния витамина D на суточный ритм кортизола при первичной дисменорее.

Витамин D может участвовать в нормализации работы гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (ГГНС), которая регулирует стрессовую реакцию организма. Снижение уровня гормона стресса - кортизола, способствует уменьшению болевых ощущений и улучшению общего самочувствия. Витамин D, стимулируя синтез дофамина, помогает восстановить баланс между этими нейромедиаторами, что способствует улучшению общего состояния при первичной дисменорее [199, 200].

Дофамин в свою очередь, может влиять на уровень кортизола. Некоторые исследования показывают, что дофамин может ингибировать высвобождение кортикотропин-рилизинг гормона (КРГ), который стимулирует продукцию кортизола, тем самым снижая его уровень в организме [201, 202]. Проведенные российскими учеными исследования показали, что витамин D не только укрепляет кости, но и активно участвует в работе нервной системы. Его способность синтезироваться непосредственно в головном мозге, взаимодействовать со специфическими рецепторами и регулировать важные нейрохимические процессы, такие как синтез дофамина, позволяют отнести витамин D к группе нейростероидов [203, 204].

В исследованиях M. Zangene и соавторов было установлено, что однократный прием 300 000 МЕ витамина D за 5 дней до начала менструации в течение трех менструальных циклов существенно улучшает состояние пациенток с первичной дисменореей. Они также обнаружили, что между уровнем витамина D в сыворотке крови и интенсивностью боли по ВАШ существует обратная корреляционная связь ( $r = -0,713$ ,  $p = 0,001$ ). Таким образом, результаты исследований подтверждают, что витамин D может быть эффективным в лечении первичной дисменореи, особенно у пациентов с дефицитом этого витамина [67]. В результатах нашего исследования также обнаружена отрицательная средняя корреляционная связь между содержанием витамина D и интенсивностью боли после приема витамина D у девочек-подростков с первичной дисменореей.

Исследование Moini и коллег демонстрирует значительный потенциал использования высоких доз витамина D для облегчения симптомов первичной дисменореи у женщин с дефицитом витамина D. Полученные результаты свидетельствуют о том, что восемь недель приема витамина D в дозе 50 000 МЕ в неделю привели к существенному снижению интенсивности менструальных болей и свидетельствует о его потенциальной роли в патогенезе этого заболевания. Исследование демонстрирует, что витамин D может быть



эффективным и безопасным методом лечения первичной дисменореи у женщин с дефицитом этого витамина. Однако, необходимо отметить, что механизмы влияния витамина D при первичной дисменорее до конца не изучены. Будущие исследования должны быть направлены на выяснение молекулярных механизмов, лежащих в основе противоболевого эффекта витамина D. Кроме того, необходимо оценить эффективность витамин D-терапии в сочетании с другими методами лечения, такими как нестероидные противовоспалительные препараты [72]. В нашем исследовании использовалась профилактическая доза витамина D (4000 МЕ в день), однако полученные результаты оказались схожими. Это позволяет предположить, что меньшие дозы витамина D также могут оказывать положительное влияние на интенсивность менструальных болей.

В исследовании Septianingrum Y. и соавторов изучалась взаимосвязь между уровнем кортизола и дисменореей у студенток-медсестер университета Сурабая. Результаты показали статистически значимую корреляцию между этими двумя показателями, с коэффициентом корреляции  $r = 0,619$  ( $p = 0,001$ ). Связь между стрессом и дисменореей является комплексной и двусторонней. Считается, что стресс может усиливать дисменорею, а дисменорея, в свою очередь, может стать источником стресса для девочек-подростков. Полученные данные свидетельствуют о том, что повышенный уровень кортизола является одним из факторов, способствующих усилению болевых ощущений при менструации. Уровень кортизола у всех участников исследования находился в пределах нормы. Это может быть связано с тем, что испытываемый ими стресс был менее интенсивным, чем у рожениц, и некоторые из них смогли к нему адаптироваться [205]. В нашем исследовании также была выявлена положительная корреляционная связь между уровнем кортизола в слюне и интенсивностью боли по ВАШ  $r = 0,51$  ( $p = 0,001$ ). Уровень суточного кортизола у всех обследованных девочек-подростков также находился в пределах референсных значений.

Таким образом, на основе полученных данных установлено, что после приема витамина D в течение трех месяцев улучшает течение первичной дисменореи, снижая болевой синдром, тем самым уменьшая стресс среди девочек-подростков. Полученные положительные корреляционные связи кортизола с интенсивностью боли доказывают, что витамин D влияя на организм девочек-подростков в течение дня, приводит к снижению интенсивности боли и уровня кортизола к вечеру.

У наших обследованных девочек-подростков из основной группы, получавшей витамин D, выявлена значимая обратная зависимость между уровнем витамина D и утренним и дневным кортизолом. В группе плацебо подобных связей не обнаружено. Полученные данные свидетельствуют о том, что у подростков с первичной дисменореей дефицит витамина D может быть связан с повышенным уровнем стресса и, как следствие, усилением болевых ощущений. Коррекция дефицита витамина D может способствовать нормализации гормонального фона и снижению интенсивности болевого

синдрома.

Установленная отрицательная корреляция между уровнем витамина D и кортизолом у девочек-подростков с первичной дисменореей согласуется с данными предыдущих исследований, указывающих на противовоспалительные и нейропротекторные свойства витамина D. Вероятно, витамин D оказывает свое влияние через взаимодействие с витамина D рецепторами в гипоталамусе, модулируя активность гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси.

Полученные данные позволяют предположить, что витамин D играет важную роль в регуляции стрессовой реакции у девочек-подростков с первичной дисменореей. Обнаруженная отрицательная корреляция между уровнем витамина D и утренним, а также дневным кортизолом свидетельствует о том, что повышение уровня витамина D может способствовать снижению уровня стресса и, как следствие, улучшению самочувствия девочек-подростков и подчеркивают важность ранней диагностики и коррекции дефицита витамина D у этой категории пациентов в течение дня.

В ходе корреляционного анализа было установлено наличие значительных положительных корреляционных связей между интенсивностью боли и уровнями кортизола в слюне в утренние, вечерние и ночные часы. Эти данные свидетельствуют о том, что изменения интенсивности боли связаны с колебаниями кортизола в слюне, что может иметь важные последствия для понимания взаимодействия стресса и физиологических процессов.

В исследовании Abu-Samak M.S. и соавторов показал, что дефицит витамина D имеет связь с утренним уровнем кортизола в сыворотке крови. Хотя положительная связь между витамином D и кортизолом была достаточно слабой, ее можно рассматривать как потенциальную связь между статусом витамина D и уровнем стресса в юношеском периоде. Кроме того, авторы отмечают, что необходимо изучить роль адренокортикотропного гормона (АКТГ) в регуляции уровня кортизола у людей с дефицитом витамина D. Это позволит более глубоко понять механизмы взаимосвязи между витамином D и стрессом. Результаты нашего исследования противоречат этим данным [206]. Тогда как по нашим результатам была выявлена отрицательная средняя связь содержания витамина D с утренним и дневным уровнем кортизола в слюне. Несмотря на то, что обе работы изучали взаимосвязь между витамином D и гормонами стресса, полученные результаты существенно различаются. Различия в полученных результатах могут быть связаны с различными методами измерения кортизола (сыворотка vs. слюна), возрастными группами участников или другими факторами, которые необходимо изучить более подробно для выяснения причин этих различий и более глубокого понимания роли витамина D в регуляции стрессовой реакции у девочек-подростков с ПД.

Корреляцию между витамином D и кортизолом можно объяснить тем, что витамин D влияет на синтез кортизола разными путями. Первое это центральный и гуморальный механизмы действия. Некоторые исследования показали, что наличие рецепторов витамина D в гипоталамусе и гипофизе. Через активацию витамина D рецепторов в гипоталамусе происходит

модуляция секреции кортикотропин-рилизинг гормона, что в свою очередь, стимулирует гипофиз к выделению АКТГ. Рецепторы витамина D в гипофизе могут непосредственно влиять на синтез и секрецию АКТГ [207, 208].

Гуморальный механизм связан с косвенным воздействием витамина D на синтез кортизола через другие системы организма. Витамин D играет важную роль в регуляции иммунной системы. Изменения в иммунной функции, вызванные дефицитом витамина D, могут влиять на секрецию воспалительных цитокинов, которые, в свою очередь, могут модулировать активность гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (ГГНС) [209, 210]. Витамин D играет ключевую роль в регуляции обмена кальция. Изменения уровня кальция могут влиять на возбудимость нейронов и, следовательно, на функцию ГГНС. Нарушения кальциевого гомеостаза, вызванные дефицитом витамина D, могут косвенно влиять на функцию ГГНС. [211, 212]. Помимо центральных и гуморальных механизмов, существуют и другие гипотезы, объясняющие связь между витамином D и кортизолом: влияние витамина D на экспрессию генов, участвующих в регуляции стрессовой реакции. Также витамин D может взаимодействовать с другими гормонами, такими как инсулин и лептин, которые также влияют на функцию ГГНС [213, 214].

Второй, периферический механизм действия витамина D на органы малого таза, который обладает выраженным противовоспалительным действием. Подавляя синтез простагландинов, витамин D может снижать воспаление в тканях и, следовательно, уменьшать болевую чувствительность [215,216].

На основании вышеизложенных данных, результаты исследования свидетельствуют о положительном влиянии профилактического приема витамина D на течение первичной дисменореи у девочек-подростков. Было выявлено, что витамин D способствует снижению интенсивности менструальных болей и стабилизации суточного ритма кортизола. Однако для подтверждения этих данных и выявления оптимальных доз и режимов приема витамина D необходимы дополнительные клинические исследования для уточнения причинно-следственной связи между дефицитом витамина D и первичной дисменореей. Особое внимание следует уделить изучению влияния витамина D на течение первичной дисменореи у девочек-подростков с различной степенью выраженности интенсивности боли, дефицита витамина D и повышенным уровнем кортизола.

Будущие исследования должны быть направлены на детальное изучение механизмов, посредством которых витамин D воздействует на клетки и ткани, а также на оценку долгосрочных последствий регулярного приема витаминных добавок. Особое внимание следует уделить взаимодействию витамина D с другими факторами, которые могут повышать риск развития первичной дисменореи, такими как генетическая предрасположенность, образ жизни и рацион питания. Цель таких исследований – разработать персонализированные рекомендации по профилактике и лечению первичной дисменореи с помощью

витамина D.

Полученные результаты указывают на наличие различных механизмов взаимодействия витамина D, кортизола и интенсивности боли при первичной дисменорее. Это в свою очередь может быть связано с тем, что при нормализации уровня витамина D у девочек-подростков с первичной дисменореей оказывает положительный эффект на метаболические процессы в организме и выработку дофамина влияющие на снижение кортизола влекущие за собой снижение интенсивность боли.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Среди всех обследованных девочек-подростков с первичной дисменореей до вмешательства дефицит витамина D составил 82,7%, а недостаточность - 16,7%. После вмешательства по содержанию витамина D между основной и контрольной группами выявлено значимое различие ( $p=0,0001$ ): после профилактического приема витамина D составило 28,6 [23,5; 36,9] нг/мл, а после приема плацебо соответственно 11,7 [8,8; 17,1] нг/мл.

2. У обследованных девочек-подростков с первичной дисменореей до и после вмешательства суточный ритм кортизола сохранялся, и между группами не было значимых различий. Однако в основной группе наблюдалась тенденция к снижению утреннего и вечернего кортизола по сравнению с исходным уровнем, который, в свою очередь, проявлялся снижением интенсивности боли в течение дня.

3. Обнаружена умеренная отрицательная корреляция между содержанием витамина D с утренним кортизолом  $r=-0,4$  ( $p=0,001$ ) и с интенсивностью боли  $r=-0,3$  ( $p=0,041$ ). Также, выявлена заметная положительная корреляция между интенсивностью боли (ВАШ) с вечерним кортизолом  $r=0,51$  ( $p=0,0001$ ). Прием витамина D снижает шансы ПД и влияния на интенсивность боли в 2 раза (95% ДИ: 1,29-2,98)  $p=0,002$ , а снижение утреннего и вечернего кортизола соответственно снижает шансы в 3,4 раза (95% ДИ: 1,15-9,79)  $p=0,027$  и в 4,1 раза (95% ДИ: 1,12-14,63)  $p=0,033$ .

Необходимы дополнительные углубленные исследования для более детальной дифференциации взаимосвязи витамина D и кортизола.

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

Регулярный мониторинг содержания витамина D и его коррекция при необходимости могут рассматриваться, как профилактическая мера для снижения интенсивности боли при первичной дисменорее.

При выявлении дефицита или недостаточности витамина D, рекомендуется назначать профилактическую дозу витамина D (например, 4000 МЕ) для коррекции его уровня, так как прием витамина D может быть эффективным методом снижения интенсивности боли при первичной дисменорее у девочек-подростков.

Информировать пациентов о важности здорового образа жизни, включая сбалансированное питание и достаточную физическую активность, для поддержания оптимального уровня витамина D.

Поддерживать проведение дальнейших исследований для более глубокого изучения механизмов действия витамина D при первичной дисменорее и разработки новых методов лечения.

## СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Радзинский В.Е. , Хамошина М.Б. , Архипова М.П. , Личак Н.В. Репродуктивное здоровье подростков в России: статистика, проблемы и перспективы улучшения . Гинекол Эндокринология 2014 ; 30: 64 - 9 .
2. Концепция государственной программы улучшения здоровья населения на 2020-2025 годы. 10 мая 2019 г. Республиканский центр развития здравоохранения г. Нур-Султан
3. Hu Z. Tang L., Chen L., Kaminga A. C., Xu H. Prevalence and risk factors associated with primary dysmenorrhea among Chinese female university students: a cross-sectional study //Journal of pediatric and adolescent gynecology. – 2020. – Т. 33. – №. 1. – С. 15-22.
4. Rahnemaei F. A., Gholamrezaei A., Afrakhteh M., Zayeri F., Vafa M. R., Rashidi A., Ozgoli G. Vitamin D supplementation for primary dysmenorrhea: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial //Obstetrics & Gynecology Science. – 2021. – Т. 64. – №. 4. – С. 353-363.
5. Зиганшин А. М., Мудров В. А., Шайхиева Э. А., Мудрова С. Л., Фролов А. Л., Кулавский В. А. Комплексная терапия дисменореи у девушек-подростков //Репродуктивное здоровье детей и подростков. – 2020. – Т. 16. – №. 2. – С. 61-69.
6. Rahnemaei F.A., Gholamrezaei A., Afrakhteh M., Zayeri F., Vafa M.R., Rashidi A., Ozgoli G. Vitamin D supplementation for primary dysmenorrhea: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial // Obstet. Gynecol. Sci. – 2021. – Vol. 64(4). – P. 353-363. <https://doi.org/10.3390/healthcare11091289>
7. Arslan S., Akdevelioğlu Y. The relationship between female reproductive functions and vitamin D // J. Am. Coll. Nutr. – 2018. – Vol. 37(6). – P. 546-551. <https://doi.org/10.1080/07315724.2018.1431160>
8. Ayşegül Ö., Seda A., ŞEVKET O., ÖZDEMİR M., İLHAN G., DAVUTOĞLU E. A randomized controlled study of vitamin D in the treatment of primary dysmenorrhea // Duzce Med. J. – 2019. – Vol. 21(1). – P. 32-36. <https://doi.org/10.18678/dtfd.480596>
9. Holmes K, Curry C, Sherry, et al. Adolescent Menstrual Health Literacy in Low, Middle and High-Income Countries: A Narrative Review. Int J Environ Res Public Health. 2021;18(5):2260. Published 2021 Feb 25. doi:10.3390/ijerph18052260
10. De Sanctis V, Soliman AT, Elsedfy H, Soliman NA, Soliman R, El Kholy M. Dysmenorrhea in adolescents and young adults: a review in different country. Acta Biomed. 2016 Jan 16;87(3):233-246. PMID: 28112688.
11. Sepehrmanesh Z., Kolahdooz F., Abedi F., Mazroii N., Assarian A., Asemi Z., Esmailzadeh, A. Retracted: vitamin D supplementation affects the Beck depression inventory, insulin resistance, and biomarkers of oxidative stress in patients with major depressive disorder: a randomized, controlled clinical trial. – 2016.
12. Quiñones M., Urrutia R., Torres-Reverón A., Vincent K., Flores I. Anxiety, coping skills and hypothalamus-pituitary-adrenal (HPA) axis in patients with endometriosis //Journal of reproductive biology and health. – 2015. – Т. 3.

13. Гармаш О. И., Гаврилова О. Ф., Попова-Петросян Е. В. Влияние санаторно-курортного лечения на отдельные гормональные показатели крови и слюны девочек с дисменореей //Вестник физиотерапии и курортологии. – 2023. – Т. 29. – №. 2. – С. 28-32. <https://cyberleninka.ru/article/n/vliyanie-sanatorno-kurortnogo-lecheniya-na-otdelnye-gormonalnye-pokazateli-krovi-i-slyuny-devochek-s-dismenoreey>
14. Oktaviani N., Istianah I. Nutritional Status, Menstrual Cycle and Stress with Primary Dysmenorrhea //Jurnal Ilmiah Kesehatan (JIKA). – 2022. – Т. 4. – №. 3. – С. 493-500.
15. Sandru F., Dumitrascu M. C., Petrova E., Ghemigian A., Dumitru N., Carsote M., Valea A. Premenstrual syndrome and cortisol //Romanian JouRnal of medical PRactice. – 2021. – Т. 16. – №. 1. – С. 75.
16. Zmijewski M. A., Carlberg C. Vitamin D receptor (s): In the nucleus but also at membranes? //Experimental Dermatology. – 2020. – Т. 29. – №. 9. – С. 876-884. DOI: <https://doi.org/10.1111/exd.14147>
17. 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(9). – P. 711-714. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jogoh.2019.03.002>
18. Giacomello G., Scholten A., Parr M. K. Current methods for stress marker detection in saliva //Journal of pharmaceutical and biomedical analysis. – 2020. – Т. 191. – С. 113604. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2020.113604>.
19. Свидетельство о внесении сведений в государственный реестр прав на объекты, охраняемые авторским правом «Отчет о научно – исследовательской работе «Особенности метаболизма и состояния минеральной плотности костной ткани у девочек-подростков с первичной дисменореей» (заключительный)» Донаева А.Е., Аманжолқызы А., Тубулбаева С.А., Кульжанова Д.С., Аккожина А.М. № 31061 от 13.12.2022г.
20. Алекешева Л. Ж., Байдалдаева М. Б., Белходжаев А. А., Даниярова А. Б. Репродуктивное здоровье молодых женщин и девушек-подростков //Вестник Казахского национального медицинского университета. – 2020. – №. 1. – С. 23-26.
21. Можейко Л. Ф. Медико-социальные аспекты репродуктивного здоровья подростков //Педиатрия. Восточная Европа. – 2021. – Т. 9. – №. 2. – С. 224-232.
22. Макарова В. И., Павлова А. Н., Макарова А. И. Факторы риска, влияющие на здоровье подростков России и США: обзор литературы //Экология человека. – 2020. – №. 7. – С. 40-46.
23. Егоренкова Д. Д., Ипполитова М. Ф. Развитие законодательства в области охраны репродуктивного здоровья подростков (аналитический обзор) //Репродуктивное здоровье детей и подростков. – 2021. – Т. 17. – №. 2. – С. 5-14.
24. Nurgalieva, R., Amanzholkyzy, A., Kaldybaeva, A., Dosimov, A., Stankevichus, E. Features bone metabolism in adolescents living in Kazakhstan (on the example Aktobe) / Georgian medical news, 2016, (251), P. 50–58
25. Шералиева Г. Х. ДИСМЕНОРЕЯ: ПРИЧИНЫ И СИМПТОМЫ //Scientific



Impulse. – 2023. – Т. 2. – №. 16. – С. 538-544.

26. Stella Iacovides, Ingrid Avidon, Fiona C. Baker, What we know about primary dysmenorrhea today: a critical review, Human Reproduction Update, Volume 21, Issue 6, November/December 2015, Pages 762–778, <https://doi.org/10.1093/humupd/dmv039>

27. Vincenzo De Sanctis M., Soliman A., Bernasconi S., Bianchin L., Bona G., Bozzola M., Buzi F., De C., Sanctis M.D., Tonini G. and Rigon F. Primary dysmenorrhea in adolescents: prevalence, impact and recent knowledge // PER. – 2015. – Vol. 13(2). – P. 465-473. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26841639/>

28. Jacquelyn N. J., Sinha A. Menstrual Pain, Depression, Anxiety and Stress Among Women/ International Journal of Indian Psychology. 2023; 11(2). doi: 10.25215/1102.148 <https://www.ijip.in>

29. Li R., Li B., Kreher D. A., Benjamin A. R., Gubbels A., Smith S. M. Association between dysmenorrhea and chronic pain: a systematic review and meta-analysis of population-based studies // American journal of obstetrics and gynecology. 2020;223(3): 350-371. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.03.002>.

30. Унанян А. Л., Пивазян Л. Г., Аветисян Д. С., Сиordia А. А., Ищенко А. И. Дисменорея и эндометриоз у девочек-подростков (обзор литературы) // Архив акушерства и гинекологии им. ВФ Снегирева. – 2021. – Т. 8. – №. 3. – С. 133-138.

31. Kazama M., Keiko M., Nakamura K. Prevalence of Dysmenorrhea and Its Correlating Lifestyle Factors in Japanese Female Junior High School Students // Tohoku J. Exp. Med. – 2015. – Vol. 236, N. 2. – P. 107-113. <https://doi.org/10.1620/tjem.236.107>

32. Ш.М. Садуакасова, Г.Ж. Жатқанбаева, Г.М. Несипбаева Эффективность лечения дисменореи у девочек-подростков Вестник КазНМУ, №4 – 2014, С. 29-31.

33. Dalal M., Saini P. An Exploratory Survey to Assess the Menstrual Characteristics and Prevalence of Dysmenorrhea in College Going Girls // Int J Sci Res. – 2017. – Т. 6. – №. 4. – С. 754-7.

34. 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 Dec;13(2):512-20.PMID: 26841639 Review.

35. С.Ш. Исенова, А.М. Сапаралиева, Б.И. Абдыкалыкова, Г.Ж. Бодыков Медико-социальные аспекты дисменореи в Казахстане // Вестник КазНМУ. – 2020. - №2. – С. 24-28

36. С.Ш. Исенова, А.М. Сапаралиева, Б.И. Абдыкалыкова / Современный взгляд на эпидемиологию, медико-социальную значимость, причины и механизм развития дисменореи (обзор литературы) // Вестник КазНМУ. – 2020. - №2. – С. 18-24.14.

37. Исенова С.Ш. и соавторы Распространенность дисменореи у студенток 1-5 курсов медицинского вуза // Вестник КазНМУ. – 2020. - №1. – С. 57-63.

38. Adebayo PB, Otubogun FM, Akinyemi RO. Menstrual-Related Headaches

- Among a Cohort of African Adolescent Girls. *J Pain Res.* 2020;13:143-150. Published 2020 Jan 16. doi:10.2147/JPR.S207620
39. Holmes K, Curry C, Sherry, et al. Adolescent Menstrual Health Literacy in Low, Middle and High-Income Countries: A Narrative Review. *Int J Environ Res Public Health.* 2021;18(5):2260. Published 2021 Feb 25. doi:10.3390/ijerph18052260
40. Van Aken M, Oosterman J, van Rijn T, Ferdek M, Ruigt G, Kozicz T, Braat D, Peeters A, Nap A. Hair cortisol and the relationship with chronic pain and quality of life in endometriosis patients. *Psychoneuroendocrinology.* 2018 Mar;89:216-222. doi: 10.1016/j.psyneuen.2018.01.001. Epub 2018 Jan 5. PMID: 29414035.
41. Mao L, Xi S, Bai W, Yao C, Zhou Y, Chen X, Sun Y. Menstrual patterns and disorders among Chinese women of reproductive age: A cross-sectional study based on mobile application data. *Medicine (Baltimore).* 2021 Apr 23;100(16):e25329. doi: 10.1097/MD.00000000000025329. PMID: 33879662; PMCID: PMC8078451.
42. Abdelmoty HI, Youssef MA, Abdallah S, Abdel-Malak K, Hashish NM, Samir D, Abdelbar M, Hosni AN, Abd-El Ghafar M, Khamis Y, Seleem M. Menstrual patterns and disorders among secondary school adolescents in Egypt. A cross-sectional survey. *BMC Womens Health.* 2015 Sep 4;15:70. doi: 10.1186/s12905-015-0228-8. PMID: 26341264; PMCID: PMC4560881.
43. Ramasamy I. Vitamin D metabolism and guidelines for vitamin D supplementation //The Clinical Biochemist Reviews. – 2020. – T. 41. – №. 3. – C. 103.
44. Harmon Q. E., Kissell K, Jukic AMZ, Kim K, Sjaarda L, Perkins NJ, Umbach DM, Schisterman EF, Baird DD, Mumford SL. Vitamin D and reproductive hormones across the menstrual cycle //Human Reproduction. – 2020. – T. 35. – №. 2. – C. 413-423.
45. Chen Y., Zhi X. Roles of vitamin D in reproductive systems and assisted reproductive technology //Endocrinology. – 2020. – T. 161. – №. 4. – C. bqaa023.
46. Farhangnia P., Noormohammadi M., Delbandi A. A. Vitamin D and reproductive disorders: a comprehensive review with a focus on endometriosis //Reproductive Health. – 2024. – T. 21. – №. 1. – C. 61.
47. Zufarova D. S. A., Egamberdieva D. A. Influence of vitamin D on the formation of the menstrual function in teenage girls //Asian Journal of Multidimensional Research (AJMR). – 2020. – T. 9. – №. 3. – C. 123-130.
48. Harmon Q. E., Kissell K., Jukic A. M. Z., Kim K., Sjaarda L., Perkins N. J., Mumford, S. L. Vitamin D and reproductive hormones across the menstrual cycle //Human Reproduction. – 2020. – T. 35. – №. 2. – C. 413-423.
- Harmon, Q. E., (2020). Vitamin D and reproductive hormones across the menstrual cycle. *Human Reproduction*, 35(2), 413-423.
49. Berry S., Seidler K., Neil J. Vitamin D deficiency and female infertility: A mechanism review examining the role of vitamin D in ovulatory dysfunction as a symptom of polycystic ovary syndrome //Journal of Reproductive Immunology. – 2022. – T. 151. – C. 103633.
50. Wang L. et al. Vitamin D deficiency is associated with metabolic risk factors in women with polycystic ovary syndrome: A cross-sectional study in Shaanxi China

//Frontiers in endocrinology. – 2020. – Т. 11. – С. 171.

51. Contreras-Bolívar V., García-Fontana B., García-Fontana C., Muñoz-Torres, M. Mechanisms involved in the relationship between vitamin D and insulin resistance: impact on clinical practice //Nutrients. – 2021. – Т. 13. – №. 10. – С. 3491.

Contreras-Bolívar, V., (2021). Mechanisms involved in the relationship between vitamin D and insulin resistance: impact on clinical practice. *Nutrients*, 13(10), 3491.

52. Yu A. Complementary and alternative treatments for primary dysmenorrhea in adolescents // Nurse Pract. – 2014. – Vol. 39(11). – P. 1-12. <https://doi.org/10.1097/01.NPR.0000454984.19413.28>

53. Ataee M., Zangeneh M., Mahboubi M. Cholecalciferol for Primary Dysmenorrhea in a College aged Population – A Clinical Trial // J. Biol. Today's World. – 2015. – Vol. 4. – P. 54-57. <https://doi.org/10.370229655335743109>

54. Геворгян А.П., Адамян Л.В., Арсланян К.Н., Иванова Г.И. Эффективность применения комбинированного препарата, содержащего кальций и витамин D, в лечении первичной дисменореи у девочек-подростков // Мед. алфавит. – 2020. – №4. – С. 49-54.

55. 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 // Gynecol. Endocrinol. – 2017. – Vol. 33(1). – P. 52-55. <https://doi.org/10.1080/09513590.2017.1404235>

56. С.Ф. Насырова, Ф.Ф. Бадретдинова, А.М. Зиганшин, Е.В. Кулавский Профилактика нарушений репродуктивного здоровья у девушек-подростков с первичной дисменореей. Мед.вестник Башкортостана. Том 12, №5(71), 2017. С. -42-46.

57. N. V. Bashmakova, T. V. Lisovskaya & V. Y. Vlasova Pathogenetic role of vitamin D deficiency in the development of menstrual dysfunction in pubertal girls: a literature review Journal Gynecological Endocrinology Volume 33, 2017 - Issue sup1: Factors of Endocrine and Reproductive Health Pages 52-55 <https://doi.org/10.1080/09513590.2017.1404235>

58. Afsane Bahrami, Amir Avan, Hamid Reza Sadeghnia, Habibollah Esmaeili, Maryam Tayefi, Faezeh Ghasemi, show all High dose vitamin D supplementation can improve menstrual problems, dysmenorrhea, and premenstrual syndrome in adolescents Journal Gynecological Endocrinology Volume 34, 2018 - Issue 8 Pages 659-663 <https://doi.org/10.1080/09513590.2017.1423466>

59. Matsas A., Sachinidis A., Lamprinou M., Stamoula E., Christopoulos, P. Vitamin effects in primary dysmenorrhea //Life. – 2023. – Т. 13. – №. 6. – С. 1308.

60. Büyük M., Suman K., Gök E., Bütün P., Bütün Z., Suman, M. Vitamin D Role in Primary Dysmenorrhea //Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Dergisi. – 2023. – Т. 10. – №. 1. – С. 58-61.

61. Schröder-Heurich B., Springer C. J. P., von Versen-Höyneck F. Vitamin D effects on the immune system from periconception through pregnancy //Nutrients. – 2020. – Т. 12. – №. 5. – С. 1432.

62. Carlberg C. Vitamin D: a micronutrient regulating genes //Current pharmaceutical design. – 2019. – Т. 25. – №. 15. – С. 1740-1746.

63. Donayeva A., Amanzholkyzy A., Nurgaliyeva R., Gubasheva G., Saparbayev S., Ayaganov D., Farghali M. M. Vitamin D and vitamin D receptor polymorphism in Asian adolescents with primary dysmenorrhea //BMC Women's Health. – 2023. – Т. 23. – №. 1. – С. 414.
64. Жуковская И.Г., Якупова И.Р. Влияние витамина D на состояние соматического и репродуктивного здоровья женщин. Медицинский совет. 2019;(21):268-273. doi: 10.21518/2079-701X-2019-21-268-273.
65. Karacin O, Mutlu I, Kose M, Celik F, Kanat-Pektas M, Yilmazer M. Serum vitamin D concentrations in young Turkish women with primary dysmenorrhea: A randomized controlled study. Taiwan J Obstet Gynecol. 2018 Feb;57(1):58-63. doi: 10.1016/j.tjog.2017.12.009. PMID: 29458904.
- 66.
67. Zangene, M., Veisi, F., Nankali, A., Rezaei, M., Ataee, M. Evaluation of the Effects of Oral Vitamin-D for Pelvic Pain Reduction in Primary Dysmenorrhea. The Iranian Journal of Obstetrics, Gynecology and Infertility, 2014; 16(88): 14-20. doi: 10.22038/ijogi.2014.2512
68. Lasco A, Catalano A, Benvenga S. Improvement of primary dysmenorrhea caused by a single oral dose of vitamin D: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Arch Intern Med. 2012 Feb 27;172(4):366-7. doi: 10.1001/archinternmed.2011.715. PMID: 22371927.
69. M. Parlak, S. Kalay, Z. Kalay, A. Kirecci, O. Guney, E. Koklu Serious Vitamin D Deficiency Among Pregnant Women and Their Newborns in Turkey, J Matern Fetal Neonatal Med 2015, 28 (5) pp. 548 - 551
70. Olmez D, Bober E, Buyukgebiz A, Cimrin D. The frequency of vitamin D insufficiency in healthy female adolescents. Acta Paediatr. 2006 Oct;95(10):1266-9. doi: 10.1080/08035250600580495. PMID: 16982500.
71. Yosae S, Soltani S, Esteghamati A, Motevalian SA, Tehrani-Doost M, Clark CCT, Jazayeri S. Effects of zinc, vitamin D, and their co-supplementation on mood, serum cortisol, and brain-derived neurotrophic factor in patients with obesity and mild to moderate depressive symptoms: A phase II, 12-wk, 2 × 2 factorial design, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. Nutrition. 2020 Mar;71:110601. doi: 10.1016/j.nut.2019.110601. Epub 2019 Oct 15. PMID: 31837640.
72. Ashraf Moini, Tabandeh Ebrahimi, Nooshin Shirzad, Reihaneh Hosseini, Mania Radfar, Fatemeh Bandarian, show all The effect of vitamin D on primary dysmenorrhea with vitamin D deficiency: a randomized double-blind controlled clinical trial Journal Gynecological Endocrinology Volume 32, 2016 - Issue 6 Pages 502-505 <https://doi.org/10.3109/09513590.2015.1136617> .
73. Almassinokiani F, Khodaverdi S, Solaymani-Dodaran M, Akbari P, Pazouki A. Effects of Vitamin D on Endometriosis-Related Pain: A Double-Blind Clinical Trial. Med Sci Monit. 2016 Dec 17;22:4960-4966. doi: 10.12659/msm.901838. PMID: 27986972; PMCID: PMC5189720.
74. 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(9). – P. 711-714. <https://doi.org/10.1016/j.jogoh.2019.03.002>

75. Dr. A Mallika, Dr. C Jayasudha. A study on the effect of vitamin d supplementation on primary dysmenorrhea: A prospective case control study. *Int J Clin Obstet Gynaecol* 2021;5(6):171-175. DOI: <https://doi.org/10.33545/gynae.2021.v5.i6c.1078>.
76. Rajaei S., Sene A.A., Norouzi S., Berangi Y., Arabian S., Lak P., Dabbagh, A. The relationship between serum vitamin D level and premenstrual syndrome in Iranian women // *Int. J. Reprod. BioMed.* – 2016. – Vol. 14(10). – P. 665. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27921091/>
77. Hewitt G. Dysmenorrhea and endometriosis: Diagnosis and management in adolescents // *Clinical obstetrics and gynecology.* – 2020. – T. 63. – No. 3. – pp. 536-543. DOI: <https://doi.org/10.1097/GRF.0000000000000540>
78. Fortún- Rabadán R., Boudreau SA, Bellosta-López P., Herrero P., Graven-Nielsen T., Doménech -García V. Facilitated Central Pain Mechanisms Across the Menstrual Cycle in Dysmenorrhea and Enlarged Pain Distribution in Women With Longer Age Pain History // *The Journal of Pain.* – 2023. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2023.04.005>
79. Hamidovic A., Davis J., Soumare F. Blunted Cortisol Response to Acute Psychosocial Stress in Women With Premenstrual Dysphoric Disorder // *International Journal of Neuropsychopharmacology.* – 2024. – T. 27. – №. 3. – C. pyae015.
80. BÜYÜK M., SUMAN K., Ebru G. Ö. K., BÜTÜN P., BÜTÜN Z. , SUMAN M. Vitamin D Role in Primary Dysmenorrhea // *Muğla Sıtkı Koçman University Tıp Dergisi .* – 2023. – T. 10. – No. 1. – S. 58-61. Doi:10.47572/muskutd.1148888
81. Chen YC et al. Effect of Vitamin D Supplementation on Primary Dysmenorrhea: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials // *Nutrients.* – 2023. – T. 15. – No. 13. – P. 2830. DOI : <https://doi.org/10.3390/nu15132830>
82. Carlberg C. Vitamin D: a micronutrient regulating genes // *Current pharmaceutical design.* – 2019. – T. 25. – No. 15. – S. 1740-1746. DOI: <https://doi.org/10.2174/1381612825666190705193227> MA, Carlberg C. Vitamin D receptor (s): In the nucleus but also at membranes? // *Experimental Dermatology.* – 2020. – T. 29. – No. 9. – pp. 876-884. DOI: <https://doi.org/10.1111/exd.14147>
84. Ramezani Ahmadi A., Mohammadshahi , M., Alizadeh, A., Ahmadi Angali , K., & Jahanshahi, A. Effects of vitamin D3 supplementation for 12 weeks on serum levels of anabolic hormones, anaerobic power, and aerobic performance in active male subjects: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial // *European journal of sport science.* – 2020. – T. 20. – No. 10. – pp. 1355-1367. DOI: <https://doi.org/10.1080/17461391.2020.1713218>
85. Haghghian HK Is there a relationship between serum vitamin D with dysmenorrhea pain in young women? // *J. Gynecol. Obstet. Hum. Reprod .* – 2019. – Vol. 48(9). – P. 711-714. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jogoh.2019.03.002>
86. Hansen AL, Ambroziak G, Thornton D, Mundt JC, Kahn RE, Dahl L, Waage L, Kattenbraker D, Araujo P, Murison R, Rypdal K, Grung B. Vitamin D Supplementation during Winter: Effects on Stress Resilience in a Randomized

- Control Trial. *Nutrients*. 2020 Oct 24;12(11):3258. doi: 10.3390/nu12113258. PMID: 33114392; PMCID: PMC7692327.
87. Hardy TM, McCarthy DO, Fourie NH, Henderson WA. Anti-Müllerian Hormone Levels and Urinary Cortisol in Women With Chronic Abdominal Pain. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs*. 2016 Nov-Dec;45(6):772-780. doi: 10.1016/j.jogn.2016.06.012. Epub 2016 Sep 14. PMID: 27639111; PMCID: PMC5107147.
88. Petrelluzzi KF, Garcia MC, Petta CA, Grassi-Kassisse DM, Spadari-Bratfisch RC. Salivary cortisol concentrations, stress and quality of life in women with endometriosis and chronic pelvic pain. *Stress*. 2008 Sep;11(5):390-7. doi: 10.1080/10253890701840610. PMID: 18800310.
89. Bozovic D, Racic M, Ivkovic N. Salivary cortisol levels as a biological marker of stress reaction. *Med Arch*. 2013;67(5):374-7. doi: 10.5455/medarh.2013.67.374-377. PMID: 24601177.
90. Ortiz R, Gemmill JAL, Sinaii N, Stegmann B, Khachikyan I, Chrousos G, Segars J, Stratton P. Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis Responses in Women with Endometriosis-Related Chronic Pelvic Pain. *Reprod Sci*. 2020 Oct;27(10):1839-1847. doi: 10.1007/s43032-020-00201-x. Epub 2020 Jun 22. PMID: 32572832.
91. Лапшина А.М., Марова Е.И., Гончаров Н.П., Арапова С.Д., Рожинская Л.Я. Исследование свободного кортизола в слюне для оценки функции коры надпочечников. *Проблемы Эндокринологии*. 2008;54(2):22-27. <https://doi.org/10.14341/probl200854222-27>
92. Garmash O. I., Gavrilova O. F., Popova-Petrosyan E. V. INFLUENCE OF SANATORIUM TREATMENT ON SELECTED HORMONAL INDICATORS OF BLOOD AND SALIVA IN GIRLS WITH DYSMENORRHOEA // *Bulletin of Physiotherapy and Balneology*. – 2023. – Т. 29. – №. 2. – pp. 28-32
93. Геворгян А.П. / Первичная дисменорея у девочек подростков: новое в диагностике, лечении и профилактике // 14.01.01 Акушерство и гинекология (медицинские науки) Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук – 2019.- 147 С.
94. Vincent K, Warnaby C, Stagg CJ, Moore J, Kennedy S, Tracey I. Dysmenorrhoea is associated with central changes in otherwise healthy women. *Pain*. 2011 Sep;152(9):1966-1975. doi: 10.1016/j.pain.2011.03.029. Epub 2011 Apr 27. PMID: 21524851.
95. DeLoughery EP, Dow ML. Decreased bone mineral density and reproductive axis dysfunction: more than oestrogen. *Neth J Med*. 2020 Mar;78(2):50-54. PMID: 32332177. EP DeLoughery 1, ML Dow.
96. Гармаш О. И., Гаврилова О. Ф., Попова-Петросян Е. В. Влияние санаторно-курортного лечения на отдельные гормональные показатели крови и слюны девочек с дисменореей // *Вестник физиотерапии и курортологии*. – 2023. – Т. 29. – №. 2. – С. 28-32.
97. Ertandri Y., Adnani S. S., Bachtiar H. Cortisol Levels in Chronic Primary Dysmenorrhoea Patients and Non-Dysmenorrhoea: A Cross-Sectional Study



- //Indonesian Journal of Obstetrics and Gynecology. – 2020. – С. 102-106. DOI: <https://doi.org/10.32771/inajog.v8i2.1128>
98. Kuehl LK, Michaux GP, Richter S, Schächinger H, Anton F. Increased basal mechanical pain sensitivity but decreased perceptual wind-up in a human model of relative hypocortisolism. *Pain*. 2010 Jun;149(3):539-546. doi: 10.1016/j.pain.2010.03.026. Epub 2010 Apr 8. PMID: 20381248.
99. Гончаров Н.П., Каймя Г.В., Марова Е.И., Колесникова Г.С., Арапова С.Д., Рожинская Л.Я. Использование ультрачувствительного метода определения биологически активного свободного кортизола в слюне для оценки глюкокортикоидной функции коры надпочечников. *Проблемы Эндокринологии*. 2008;54(3):27-35. <https://doi.org/10.14341/probl200854327-35>
100. Nuhmann K. Menses requires energy: a review of how disordered eating, excessive exercise, and high stress lead to menstrual irregularities // *Clinical therapeutics*. – 2020. – Т. 42. – №. 3. – С. 401-407. wiak A., Raczekiewicz D., Janczyk P., Bojar I., Makara-Studzińska M., Wdowiak-Filip A. Interactions of cortisol and prolactin with other selected menstrual cycle hormones affecting the chances of conception in infertile women // *International Journal of Environmental Research and Public Health*. – 2020. – Т. 17. – №. 20. – С. 7537.
101. Sandborgh C., Sackett-Lundeen L., Cornelissen G. Circadian rhythm of cortisol in different menstrual cycle stages of clinically healthy women // *Noninvasive Methods in Cardiology*. – 2021. – Т. 15. – №. 1. – С. 33-41.
102. Haase L., Vehlen A., Strojny J., Domes G. Effects of menstrual cycle phase and ovulation on the salivary cortisol awakening response // *Psychoneuroendocrinology*. – 2024. – Т. 160. – С. 106669.
103. Poitras M., Shearзад F., Qureshi A. F. Blackburn C., Plamondon H. Bloody stressed! A systematic review of the associations between adulthood psychological stress and menstrual cycle irregularity // *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. – 2024. – С. 105784.
104. Jha N., Bhadoria A. S., Bahurupi Y., Gawande K., Jain B., Chaturvedi J., Kishore S. Psychosocial and stress-related risk factors for abnormal menstrual cycle pattern among adolescent girls: A case-control study // *Journal of Education and Health Promotion*. – 2020. – Т. 9. – №. 1. – С. 313.
105. Klusmann H., Schulze L., Engel S., Bücklein E., Daehn D., Lozza-Fiacco S., Schumacher S. HPA axis activity across the menstrual cycle-a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies // *Frontiers in Neuroendocrinology*. – 2022. – Т. 66. – С. 100998.
106. Albert, K., Pruessner, J., & Newhouse, P. (2015). Estradiol levels modulate brain activity and negative responses to psychosocial stress across the menstrual cycle. *Psychoneuroendocrinology*, 59, 14–24. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2015.04.022>
107. Ozgocer T., Ucar C., Yildiz S. Daily cortisol awakening response and menstrual symptoms in young females // *Stress and Health*. – 2022. – Т. 38. – №. 1. – С. 57-68.
108. Kulzhanova D., Turesheva A., Donayeva A., Amanzholkyzy A., Abdelazim I. A., Saparbayev S., Samaha, I. I. The cortisol levels in the follicular and luteal phases

- of the healthy menstruating women: a meta-analysis //European Review for Medical & Pharmacological Sciences. – 2023. – T. 27. – №. 17.
109. Montero-López, E., et al. (2018). "The relationship between the menstrual cycle and cortisol secretion: Daily and stress-invoked cortisol patterns." *International journal of Psychophysiology* 131: 67-72.
110. Manikandan, S., Nillni, Y. I., Zvolensky, M. J., Rohan, K. J., Carkeek, K. R., & Leyro, T. M. (2016). The role of emotion regulation in the experience of menstrual symptoms and perceived control over anxiety-related events across the menstrual cycle. *Archives of women's mental health*, 19(6), 1109–1117. <https://doi.org/10.1007/s00737-016-0661-1>
111. Rafique, N., & Al-Sheikh, M. (2018). Prevalence of menstrual problems and their association with psychological stress in young female students studying health sciences. *Saudi Medical Journal*, 39(1), 67–73. <https://doi.org/10.15537/smj.2018.1.21438>
112. Fernández, M., Regueira-Méndez, C., & Takkouche, B. (2019). Psychological factors and premenstrual syndrome: A Spanish case-control study. *Plos One*, 14(3). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0212557>
113. Helwa, H., Mitaeb, A., Al-Hamshri, S., & Sweileh, W. (2018). Prevalence of dysmenorrhea and predictors of its pain intensity among Palestinian female university students. *BMC Women's Health*, 18(1). <https://doi.org/10.1186/s12905-018-0516-1>
114. Evans S. F., Kwok Y., Solterbeck A., Pyragius C., Hull M. L., Hutchinson M. R., Rolan P. The relationship between androgens and days per month of period pain, pelvic pain, headache, and TLR4 responsiveness of peripheral blood mononuclear cells in young women with dysmenorrhoea //Journal of Pain Research. – 2021. – C. 585-599.
115. Ortiz R., Gemmill J. A. L., Sinaii N., Stegmann B., Khachikyan I., Chrousos G., Stratton P. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis responses in women with endometriosis-related chronic pelvic pain //Reproductive Sciences. – 2020. – T. 27. – C. 1839-1847.
116. Hengartner M. P., Kruger T. H., Geraedts K., Tronci E., Mancini T., Ille F., Leeners B. Negative affect is unrelated to fluctuations in hormone levels across the menstrual cycle: Evidence from a multisite observational study across two successive cycles //Journal of psychosomatic research. – 2017. – T. 99. – C. 21-27.
117. Sandru F., Dumitrascu M. C., Petrova E., Ghemigian A., Dumitru N., Carsote M., Valea A. Premenstrual syndrome and cortisol //Romanian JouRnal of medical Practice. – 2021. – T. 16. – №. 1. – C. 75.
118. Nayman S., Beddig T., Reinhard I., Kuehner C. Effects of cognitive emotion regulation strategies on mood and cortisol in daily life in women with premenstrual dysphoric disorder //Psychological medicine. – 2023. – T. 53. – №. 11. – C. 5342-5352.
119. Zhang T., Zhang K., Zhou R. HPA axis dysfunction in women with premenstrual syndrome: A meta-analysis based on cortisol levels //Advances in Psychological Science. – 2023. – T. 31. – №. 6. – C. 988.
120. Hamidovic A., Karapetyan K., Serdarevic F., Choi S. H., Eisenlohr-Moul T.,



- Pinna G. Higher circulating cortisol in the follicular vs. luteal phase of the menstrual cycle: a meta-analysis //Frontiers in endocrinology. – 2020. – T. 11. – C. 532846.
121. Naz M. S. G., Dovom M. R., Tehrani F. R. The menstrual disturbances in endocrine disorders: a narrative review //International journal of endocrinology and metabolism. – 2020. – T. 18. – №. 4.
122. Karunyam B. V., Abdul Karim A. K., Naina Mohamed I., Ugusman A., Mohamed W. M., Faizal A. M., Kumar, J. Infertility and cortisol: a systematic review //Frontiers in endocrinology. – 2023. – T. 14. – C. 1147306.
123. Dziurkowska E., Wesolowski M. Cortisol as a biomarker of mental disorder severity //Journal of Clinical Medicine. – 2021. – T. 10. – №. 21. – C. 5204.
124. Padda J., Khalid K., Hitawala G., Batra N., Pokhriyal S., Mohan A., Jean-Charles G. Depression and its effect on the menstrual cycle //Cureus. – 2021. – T. 13. – №. 7.
125. Berga S. L. The Menstrual Cycle and Related Disorders //Female Reproductive Dysfunction. – 2020. – C. 23-37.
126. Naz M. S. G., Dovom M. R., Tehrani F. R. The menstrual disturbances in endocrine disorders: a narrative review //International journal of endocrinology and metabolism. – 2020. – T. 18. – №. 4.
127. Abadi A., Indrabrata A., Zulqarnain I., Sahab A., Effendi K. Y., Manan H., Kesty C. Cortisol Level Related to Depression in Women with Endometriosis //Bioscientia Medicina: Journal of Biomedicine and Translational Research. – 2022. – T. 6. – №. 6. – C. 1942-1950.
128. Khashchenko E., Uvarova E., Vysokikh M., Ivanets T., Krechetova L., Tarasova N., Sukhikh, G. The relevant hormonal levels and diagnostic features of polycystic ovary syndrome in adolescents //Journal of clinical medicine. – 2020. – T. 9. – №. 6. – C. 1831.
129. Herman J. P., Nawreen N., Smail M. A., Cotella E. M. Brain mechanisms of HPA axis regulation: neurocircuitry and feedback in context Richard Kvetnansky lecture //Stress. – 2020. – T. 23. – №. 6. – C. 617-632.
130. Leistner C., Menke A. Hypothalamic–pituitary–adrenal axis and stress //Handbook of clinical neurology. – 2020. – T. 175. – C. 55-64.
131. Meczekalski B., Niwczyk O., Bala G., Szeliga A. Stress, kisspeptin, and functional hypothalamic amenorrhea //Current Opinion in Pharmacology. – 2022. – T. 67. – C. 102288.
132. Męczekalski B., Niwczyk O., Battipaglia C., Troia L., Kostrzak A., Bala G., Luisi S. Neuroendocrine disturbances in women with functional hypothalamic amenorrhea: an update and future directions //Endocrine. – 2024. – T. 84. – №. 3. – C. 769-785.
133. Han Y., Lin X. The relationship between psychological stress and ovulatory disorders and its molecular mechanisms: a narrative review //Journal of Psychosomatic Obstetrics & Gynecology. – 2024. – T. 45. – №. 1. – C. 2418110.
134. Xiao H., Xu Z., Zhu X., Wang J., Zheng Q., Zhang Q., Wang D. Cortisol safeguards oogenesis by promoting follicular cell survival //Science China Life Sciences. – 2022. – T. 65. – №. 8. – C. 1563-1577.

135. Karunyam B. V., Abdul Karim A. K., Naina Mohamed I., Ugusman A., Mohamed W. M., Faizal A. M., Kumar J. Infertility and cortisol: a systematic review //Frontiers in endocrinology. – 2023. – T. 14. – C. 1147306.
136. Huhmann K. Menses requires energy: a review of how disordered eating, excessive exercise, and high stress lead to menstrual irregularities //Clinical therapeutics. – 2020. – T. 42. – №. 3. – C. 401-407.
137. Noushad S., Ahmed S., Ansari B., Mustafa U. H., Saleem Y., Hazrat H. Physiological biomarkers of chronic stress: A systematic review //International journal of health sciences. – 2021. – T. 15. – №. 5. – C. 46.
138. Naz M. S. G., Dovom M. R., Tehrani F. R. The menstrual disturbances in endocrine disorders: a narrative review //International journal of endocrinology and metabolism. – 2020. – T. 18. – №. 4.
139. Morrison A. E., Fleming S., Levy M. J. A review of the pathophysiology of functional hypothalamic amenorrhoea in women subject to psychological stress, disordered eating, excessive exercise or a combination of these factors //Clinical Endocrinology. – 2021. – T. 95. – №. 2. – C. 229-238.
140. Dziurkowska E., Wesolowski M. Cortisol as a biomarker of mental disorder severity //Journal of Clinical Medicine. – 2021. – T.10. – №. 21. – C. 5204.
141. Schweizer-Schubert S., Gordon J. L., Eisenlohr-Moul T. A., Meltzer-Brody S., Schmalenberger K. M., Slopian R., Ditzen B. Steroid hormone sensitivity in reproductive mood disorders: on the role of the GABAA receptor complex and stress during hormonal transitions //Frontiers in Medicine. – 2021. – T. 7. – C. 479646.
142. Meers J. M., Nowakowski S. Sleep, premenstrual mood disorder, and women's health //Current opinion in psychology. – 2020. – T. 34. – C. 43-49.
143. Izakova L., Hlavacova N., Jezova D. Steroid stress hormone changes throughout the menstrual cycle: A rise in evening aldosterone concentration in early luteal phase precedes the symptoms of premenstrual syndrome //Journal of Neuroendocrinology. – 2021. – T. 33. – №. 10. – C. e13043.
144. Hou L., Huang Y., Zhou R. Premenstrual syndrome is associated with altered cortisol awakening response //Stress. – 2019. – T. 22. – №. 6. – C. 640-646.
145. Ko C. H. et al. Estrogen, progesterone, cortisol, brain-derived neurotrophic factor, and vascular endothelial growth factor during the luteal phase of the menstrual cycle in women with premenstrual dysphoric disorder //Journal of Psychiatric Research. – 2024. – T. 169. – C. 307-317.
146. Nandakumar H., Kuppusamy M., Sekhar L., Ramaswamy P. Prevalence of premenstrual syndrome among students–Stress a potential risk factor //Clinical Epidemiology and Global Health. – 2023. – T. 23. – C. 101368.
147. Ogłodek E. A. Changes in the serum concentration levels of serotonin, tryptophan and cortisol among stress-resilient and stress-susceptible individuals after experiencing traumatic stress //International Journal of Environmental Research and Public Health. – 2022. – T. 19. – №. 24. – C. 16517.
148. Tu X., Li Y. W., Chen Q. L., Shen Y. J., Liu Z. H. Tributyltin enhanced anxiety of adult male zebrafish through elevating cortisol level and disruption in serotonin, dopamine and gamma-aminobutyric acid neurotransmitter pathways //Ecotoxicology

- and environmental safety. – 2020. – T. 203. – C. 111014.
149. Law R., Clow A. Stress, the cortisol awakening response and cognitive function //International review of neurobiology. – 2020. – T. 150. – C. 187-217.
150. Stalder T., Oster H., Abelson J. L., Huthsteiner K., Klucken T., Clow A. The cortisol awakening response: regulation and functional significance //Endocrine Reviews. – 2024. – C. bnae024.
151. Young E. S., Doom J. R., Farrell A. K., Carlson E. A., Englund M. M., Miller G. E., Simpson J. A. Life stress and cortisol reactivity: An exploratory analysis of the effects of stress exposure across life on HPA-axis functioning //Development and psychopathology. – 2021. – T. 33. – №. 1. – C. 301-312.
152. Ozgocer T., Ucar C., Yildiz S. Cortisol awakening response is blunted and pain perception is increased during menses in cyclic women //Psychoneuroendocrinology. – 2017. – T. 77. – C. 158-164.
153. Nayman S., Beddig T., Reinhard I., Kuehner C. Effects of cognitive emotion regulation strategies on mood and cortisol in daily life in women with premenstrual dysphoric disorder //Psychological medicine. – 2023. – T. 53. – №. 11. – C. 5342-5352.
154. Nexha A., Caropreso L., de Azevedo Cardoso T., Suh J. S., Tonon A. C., Frey B. N. Biological rhythms in premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder: a systematic review //BMC Women's Health. – 2024. – T. 24. – №. 1. – C. 155.
155. Dózsa-Juhász O., Makai A., Prémusz V., Ács P., Hock M. Investigation of premenstrual syndrome in connection with physical activity, perceived stress level, and mental status—a cross-sectional study //Frontiers in Public Health. – 2023. – T. 11. – C. 1223787.
156. Clemenza S., Vannuccini S., Capezzuoli T., Meleca C. I., Pampaloni F., Petraglia F. Is primary dysmenorrhea a precursor of future endometriosis development? //Gynecological Endocrinology. – 2021. – T. 37. – №. 4. – C. 287-293.
157. Meliya L. F., Sumarni S., Susanto E. Effects of Peppermint Lotion on Pain Intensity and Cortisol Levels in Adolescents with Primary Dysmenorrhea //Indonesian Journal of Global Health Research. – 2024. – T. 6. – №. 3. – C. 1613-1626.
158. Hussien H., Hanafy H. M., Abo Elainin M. F., Osman D. A. Effect of low level laser therapy versus pulsed electromagnetic field on cortisol level in primary dysmenorrhea: A randomized controlled trial //Egyptian Journal of Physical Therapy. – 2022. – T. 9. – №. 1. – C. 15-20.
159. De Castro J. B. P., Lima V. P., Dos Santos A. O. B., Da G. C. P. S. M., De Oliveira J. G. M., Da Silva J. N. L., Vale R. G. D. S. Correlation analysis between biochemical markers, pain perception, low back functional disability, and muscle strength in postmenopausal women with low back pain //Journal of Physical Education and Sport. – 2020. – T. 20. – №. 1. – C. 24-30.
160. Padda J., Khalid K., Hitawala G., Batra N., Pokhriyal S., Mohan A., Jean-Charles G. Depression and its effect on the menstrual cycle //Cureus. – 2021. – T. 13. – №. 7.
161. Gold D.R., Litonjua A.A., Carey V.J., Manson J.E., Buring J.E., Lee I.M.,

- Gordon D., Walter J., FriedenberG G., Hankinson J.L., Copeland T., Luttmann-Gibson H. Lung VITAL: Rationale, design, and baseline characteristics of an ancillary study evaluating the effects of vitamin D and/or marine omega-3 fatty acid supplements on acute exacerbations of chronic respiratory disease, asthma control, pneumonia and lung function in adults // *Contemp. Clin. Trials.* – 2016. – Vol. 47. – P. 185-195. <https://doi.org/10.1016/j.cct.2016.01.003>
162. Захарова И. Н. и др. Внедрение национальной программы по профилактике и коррекции гиповитаминоза D у детей: первые результаты в группе раннего возраста // *ПЕДИАТРИЯ.* – 2021. – Т. 100. – №. 1.
163. Holick M. F., Binkley N. C., Bischoff-Ferrari H. A., Gordon C. M., Hanley D. A., Heaney R. P., Weaver C. M. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline // *The Journal of clinical endocrinology & metabolism.* – 2011. – Т. 96. – №. 7. – С. 1911-1930.
164. Chaplin S. The placebo response: an important part of treatment (англ.) // *Prescriber : journal.* — 2006. — Vol. 17, no. 5. — P. 16—22. — doi:10.1002/psb.344. ([1] Архивная копия от 25 января 2020 на Wayback Machine
165. Lindheimer J. B., Szabo A., Raglin J. S., Beedie C. Advancing the understanding of placebo effects in psychological outcomes of exercise: Lessons learned and future directions // *European Journal of Sport Science.* – 2020. – Т. 20. – №. 3. – С. 326-337.
166. Hafliðadóttir S. H., Juhl C. B., Nielsen S. M., Henriksen M., Harris I. A., Bliddal H., Christensen R. Placebo response and effect in randomized clinical trials: meta-research with focus on contextual effects // *Trials.* – 2021. – Т. 22. – С. 1-15.
167. Cheng L. J., Tan R. L. Y., Luo N. Measurement properties of the EQ VAS around the globe: a systematic review and meta-regression analysis // *Value in Health.* – 2021. – Т. 24. – №. 8. – С. 1223-1233.
168. Морозов А. М., Жуков С. В., Бемяк М. А., Минакова Ю. Е., Протченко И. Г. О возможности оценивания болевого синдрома при помощи наиболее валидизированных шкал боли (обзор литературы) // *Вестник новых медицинских технологий.* – 2020. – Т. 27. – №. 2. – С. 62-68.
169. Харченко Ю.А. Адекватная оценка боли – залог её успешного лечения // *Universum: Медицина и фармакология : электрон. научн. журн.* 2014. № 4 (5). URL: <http://7universum.com/ru/med/archive/item/1229>
170. He S., Renne A., Argandykov D., Convissar D., Lee J. Comparison of an emoji-based visual analog scale with a numeric rating scale for pain assessment // *Jama.* – 2022. – Т. 328. – №. 2. – С. 208-209.
171. Baamer R. M., Iqbal A., Lobo D. N., Knaggs R. D., Levy N. A., Toh L. S. Utility of unidimensional and functional pain assessment tools in adult postoperative patients: a systematic review // *British journal of anaesthesia.* – 2022. – Т. 128. – №. 5. – С. 874-888.
172. Shimoji K., Aida S. Pain measurements // *Chronic Pain Management in General and Hospital Practice.* – 2021. – С. 173-200.
173. van Schoor N., de Jongh R., Lips P. Worldwide vitamin D status // *Feldman and Pike's Vitamin D.* – 2024. – С. 47-75.

174. Stoffel M., Neubauer A. B., Ditzen B. How to assess and interpret everyday life salivary cortisol measures: A tutorial on practical and statistical considerations //Psychoneuroendocrinology. – 2021. – Т. 133. – С. 105391.
175. Cieszyński Ł., Jendrzewski J., Wiśniewski P., Kłosowski P., Sworczak K. Correlation analysis of cortisol concentration in hair versus concentrations in serum, saliva, and urine //Endokrynologia Polska. – 2020. – Т. 71. – №. 6. – С. 539-544.
176. Parry BL, Javeed S, Laughlin GA, Hauger R, Clopton P. Cortisol circadian rhythms during the menstrual cycle and with sleep deprivation in premenstrual dysphoric disorder and normal control subjects. *Biol Psychiatry* 2000; 48: 920-931. [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(00\)00876-3](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(00)00876-3)
177. O'Byrne N. A., Yuen F., Butt W. Z., Liu P. Y. Sleep and circadian regulation of cortisol: a short review //Current opinion in endocrine and metabolic research. – 2021. – Т. 18. – С. 178-186.
178. Chojnowska, S.; Ptaszyńska-Sarosiek, I.; Kęпка, A.; Knaś, M.; Waszkiewicz, N. Salivary Biomarkers of Stress, Anxiety and Depression. *J. Clin. Med.* **2021**, *10*, 517. <https://doi.org/10.3390/jcm10030517>
179. Şemsi, R., Kökbaş, U., Arslan, B., Ergünel, E., Kayrın, L., & Sepici Dinçel, A. (2022). The saliva cortisol and amylase levels related with stress response compared by different analytical methods. *Applied Biochemistry and Biotechnology*, 1-12.
180. Гончаров Н.П., Каймя Г.В., Марова Е.И., Колесникова Г.С., Арапова С.Д., Рожинская Л.Я. Использование ультрачувствительного метода определения биологически активного свободного кортизола в слюне для оценки глюкокортикоидной функции коры надпочечников. *Проблемы Эндокринологии*. 2008;54(3):27-35. <https://doi.org/10.14341/probl200854327-35>
181. Лапшина А.М., Марова Е.И., Гончаров Н.П., Арапова С.Д., Рожинская Л.Я. Исследование свободного кортизола в слюне для оценки функции коры надпочечников. *Проблемы Эндокринологии*. 2008;54(2):22-27. <https://doi.org/10.14341/probl200854222-27>
182. Giacomello G., Scholten A., Parr M. K. Current methods for stress marker detection in saliva //Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis. – 2020. – Т. 191. – С. 113604. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2020.113604>
183. Ghaderi F., Asghari Jafarabadi M., Mohseni Bandpei M.A. Dysmenorrhea and self-care strategies in Iranian female students: a regression modeling of pain severity and underlying factors. *Int. J. Adolesc. Med. Health*. 2016; 29(6): 10-17. <https://doi.org/10.1515/ijamh-2016-0017>
184. 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; 64(1): 13-26. <https://doi.org/10.5468/ogs.20205>
185. 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 dysmenorrheic patients. *Gynecol. Endocrinol*. 2019; 35(1): 53-57. <https://doi.org/10.1080/09513590.2018.1490407>
186. Исенова С. Ш. и др. Особенности менструального цикла у студенток 1-5 курсов медицинского вуза //Вестник Казахского национального медицинского

- университета. – 2020. – №. 1. – С. 4-9. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/osobennosti-menstrualnogo-tsikla-u-studentok-1-5-kursov-meditsinskogo-vuza>
187. Алимбаева Г.Н., Нурбаева Т.Ю. Особенности клинических проявлений предменструального синдрома у девушек-подростков «Репродуктивное здоровье. Восточная Европа», 2022, том 12, № 3, С. 325-337 <https://doi.org/10.34883/PI.2022.12.3.004>
188. Alicia C. Jarosz, Ahmed El-Sohehy, Association between Vitamin D Status and Premenstrual Symptoms, *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*, Volume 119, Issue 1, 2019, Pages 115-123, ISSN 2212-2672, <https://doi.org/10.1016/j.jand.2018.06.014>.
189. Hajar Heidari, Khadijeh Abbasi, Awat Feizi, Shahnaz Kohan, Reza Amani, Effect of vitamin D supplementation on symptoms severity in vitamin D insufficient women with premenstrual syndrome: A randomized controlled trial, *Clinical Nutrition ESPEN*, Volume 59, 2024, Pages 241-248, ISSN 2405-4577, <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2023.11.014>.
190. Łagowska K. The Relationship between Vitamin D Status and the Menstrual Cycle in Young Women: A Preliminary Study. *Nutrients*. 2018; 10(11):1729. <https://doi.org/10.3390/nu10111729>
191. Dadkhah H, Ebrahimi E, Fathizadeh N. Evaluating the effects of vitamin D and vitamin E supplement on premenstrual syndrome: A randomized, double-blind, controlled trial. *Iran J Nurs Midwifery Res*. 2016 Mar-Apr;21(2):159-64. <https://doi.org/10.4103/1735-9066.178237>. PMID: 27095989; PMCID: PMC4815371.
192. Bahrami A., Ariakia F., A Ferns G., Ghayour-Mobarhan M. The Prevalence of Menstrual Problems amongst Adolescent Girls in Northeastern Iran // *Journal of Advances in Medical and Biomedical Research*. – 2022. – Т. 30. – №. 138. – С. 61-68. <https://doi.org/10.30699/jambs.30.e55702>
193. Мальцев С. В. Современные аспекты применения витамина D в клинической практике // *PMЖ. Мать и дитя*. – 2022. – Т. 5. – №. 3. – С. 249-257.
194. Janis R. A., Triggler D. J. Effects of calcium channel antagonists on the myometrium // *Physiology & Biochemistry Of Uterus In Pregnancy & Labor*. – 2020. – С. 201-223.
195. Rolf L., Damoiseaux J., Huitinga I., Kimenai D., Van den Ouweland J., Hupperts R., Smolders J. Stress-axis regulation by vitamin D3 in multiple sclerosis // *Frontiers in Neurology*. – 2018. – Т. 9. – С. 263. DOI: <https://doi.org/10.3389/fneur.2018.00263>.
196. Wrzosek M, Woźniak J, Włodarek D. The Combination of a Diversified Intake of Carbohydrates and Fats and Supplementation of Vitamin D in a Diet Does Not Affect the Levels of Hormones (Testosterone, Estradiol, and Cortisol) in Men Practicing Strength Training for the Duration of 12 Weeks. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2020; 17(21):8057. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijerph17218057>.
197. Škrinjar I., Lončar Brzak B., Vidranski V., Vučićević Boras V., Andabak Rogulj



- A., Pavelić B. Salivary cortisol levels and burning symptoms in patients with burning mouth syndrome before and after low level laser therapy: a double blind controlled randomized clinical trial //Acta stomatologica Croatica: International journal of oral sciences and dental medicine. – 2020. – Т. 54. – №. 1. – С. 44-50. Škrinjar, I., (2020). DOI: <https://doi.org/10.15644/asc54/1/5>.
198. Balodis I. M., Wynne-Edwards K. E., Olmstead M. C. The stress–response-dampening effects of placebo //Hormones and Behavior. – 2011. – Т. 59. – №. 4. – С. 465-472. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2011.01.004>.
199. Xia X., Chen K., Chen Y. Change in function and homeostasis of HPA axis: The role of vitamin family //Chemico-Biological Interactions. – 2024. – С. 110899.
200. Kaviani M., Nikooyeh B., Zand H., Yaghmaei P., Neyestani T. R. Effects of vitamin D supplementation on depression and some involved neurotransmitters //Journal of affective disorders. – 2020. – Т. 269. – С. 28-35.
201. Yang K. C., Liu M. N., Yang B. H., Chou Y. H. Role of dopamine transporter in the relationship between plasma cortisol and cognition //Psychosomatic Medicine. – 2022. – Т. 84. – №. 6. – С. 685-694.
202. Patel V. K., Vaishnav A., Shirbhate E., Kore R., Singh V., Veerasamy R., Rajak, H. Cortisol as a target for treating mental disorders: a promising avenue for therapy //Mini Reviews in Medicinal Chemistry. – 2024. – Т. 24. – №. 6. – С. 588-600.
203. Щеголихина Л. В., Тимофеева Е. О. Остеопороз при аменорее у женщин репродуктивного и постменопаузального возраста. взаимосвязь гиперпролактинемического синдрома и метаболизма костной ткани //Перспективы развития и применения современных технологий. – 2021. – С. 119-125.
204. Мальцев С. В. Современные данные о витамине D-метаболизм, роль в организме, особенности применения в практике врача //Практическая медицина. – 2020. – Т. 18. – №. 4. – С. 8-22.
205. Septianingrum Y., Hatmanti N. M. Correlation between menstrual pain and level of cortisol among nursing student of Nahdlatul Ulama University, Surabaya. International Conference of Kerta Cendekia Nursing Academy. 2019; 1(1): 163-168. <https://doi.org/10.5281/zenodo.3382344>.
206. Abu-Samak MS, AbuRuz ME, Masa'Deh R., Khuzai R., Jarrah S. Correlation of selected stress associated factors with vitamin D deficiency in Jordanian men and women //International Journal of General Medicine. – 2019. – S. 225-233. DOI: <https://doi.org/10.2147/IJGM.S198175>
207. Aziz M. A., Krisnadi S. R., Setiabudiawan B., Handono B. Effect of vitamin D3 treatment on genes expression of corticotrophin releasing hormone (CRH), CRH receptor 1 (CRH-R1) and connexin-43 (CON-43) in PHM1-41 cell line that induced by hypoxia //Trends in Sciences. – 2022. – Т. 19. – №. 20. – С. 6236-6236.
208. Al Refaie A., Baldassini L., De Vita M., Gonnelli S., Caffarelli C. Vitamin D and adrenal gland: Myth or reality? A systematic review //Frontiers in Endocrinology. – 2022. – Т. 13. – С. 1001065.
209. Ao T., Kikuta J., Ishii M. The effects of vitamin D on immune system and inflammatory diseases //Biomolecules. – 2021. – Т. 11. – №. 11. – С. 1624.

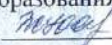
210. Bikle D. D. Vitamin D regulation of immune function //Current osteoporosis reports. – 2022. – T. 20. – №. 3. – C. 186-193.
211. Saponaro F., Saba A., Zucchi R. An update on vitamin D metabolism //International journal of molecular sciences. – 2020. – T. 21. – №. 18. – C. 6573.
212. Fleet J. C. Vitamin D-mediated regulation of intestinal calcium absorption //Nutrients. – 2022. – T. 14. – №. 16. – C. 3351.
213. Gharekhani A., Najafipour F., Baradaran H., Tagharrobi P., Rezaee H. The effect of treating vitamin D deficiency or insufficiency on serum adiponectin, leptin and insulin resistance of type 2 diabetes mellitus patients: A pilot study //Iranian Journal of Pharmaceutical Research: IJPR. – 2020. – T. 19. – №. 3. – C. 86.
214. Madhu S. V., Aslam M., Mishra B. K., Gupta A., Jhamb R. Association of 25 (OH) Vitamin D and leptin in individuals with insulin resistance //Indian Journal of Endocrinology and Metabolism. – 2022. – T. 26. – №. 5. – C. 435-438.
215. Habib A. M., Nagi K., Thillaiappan N. B., Sukumaran V., Akhtar S. Vitamin D and its potential interplay with pain signaling pathways //Frontiers in immunology. – 2020. – T. 11. – C. 820.
216. Leal L. K. A. M., Lima L. A., de Aquino P. E. A., de Sousa J. A. C., Gadelha C. V. J., Calou I. B. F., de Barros Viana G. S. Vitamin D (VD3) antioxidative and anti-inflammatory activities: Peripheral and central effects //European journal of pharmacology. – 2020. – T. 879. – C. 173099.





# ПРИЛОЖЕНИЕ А

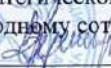
## Акт внедрения в практику здравоохранения

СОГЛАСОВАНО

И.о. директора КГУ «Средняя школа №3» ГУ  
«Отдел образования города Актобе»  
 Юсупова Ж.Ж.

  2023 г.

СОГЛАСОВАНО

И.о. Проректора по стратегическому развитию,  
науке и международному сотрудничеству,  
член Правления  Мусин Н.М.

  2023 г.

АКТ № 290

внедрения научно-исследовательской работы

«НАО ЗКМУ имени Марата Оспанова, кафедра нормальной физиологии»

**Наименование предложения:** «Влияние витамина D на особенности нейроэндокринной регуляций менструального цикла у девочек подростков с первичной дисменореей».

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

**Форма внедрение:** Лекции – семинары.

**Ответственный за внедрения и исполнитель:** Аманжолкызы А., Кульжанова Д.С.

**Эффективность внедрения:** лечебно-диагностическая, профилактическая

**Предложения, замечания учреждения, осуществляющего внедрения:** Изучить влияние витамина D на особенности нейроэндокринной регуляций менструального цикла у девочек подростков с первичной дисменореей.

**Срок внедрения:** январь-февраль 2023 год

**Председатель комиссии:**


 Аманжолкызы А.


**Члены (ответственные за внедрения):**


 Донаева А.Е.


 Аккожина А.М.

 Калдыбаева А.Т.

 Нургалиева Р.Е.


 Тубулбаева С.А.

 Омарова А.Б.

 Бигамбетова К.С.

 Кемельбеков Б.С.

**Исполнитель:**

 Кульжанова Д.С.

СОГЛАСОВАНО

Директор «ТОО "Школа-Гимназия и Колледж КазГПОУ"»



Бикашева Б.Ж.

13

02 2023г

СОГЛАСОВАНО

И.о. Проректора по стратегическому развитию, науке и международному сотрудничеству, член Правления



Мусин Н.М.

13

02 2023г.

АКТ № 291

внедрения научно-исследовательской работы

«НАО ЗКМУ имени Марата Оспанова, кафедра нормальной физиологии»

**Наименование предложения:** «Влияние витамина D на особенности нейроэндокринной регуляций менструального цикла у девочек подростков с первичной дисменореей».

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

**Форма внедрение:** Лекции – семинары.

**Ответственный за внедрения и исполнитель:** Аманжолкызы А., Кульжанова Д.С.

**Эффективность внедрения:** лечебно-диагностическая, профилактическая

**Предложения, замечания учреждения, осуществляющего внедрения:** Изучить влияние витамина D на особенности нейроэндокринной регуляций менструального цикла у девочек подростков с первичной дисменореей.

**Срок внедрения:** январь-февраль 2023 год

**Председатель комиссии:**

Аманжолкызы А.

**Члены (ответственные за внедрения):**

Донаева А.Е.

Аккожина А.М.

Калдыбаева А.Т.

Нургалиева Р.Е.

Тубулбасва С.А.

Омарова А.Б.

Бимагамбетова К.С.

Кемельбеков Б.С.

**Исполнитель:**

Кульжанова Д.С.

СОГЛАСОВАНО  
Директор ЧУ НОУ УЖ «ШАНЫРАК»  
Кужанова А.К.



СОГЛАСОВАНО  
И.о. Проректора по стратегическому развитию,  
науке и международному сотрудничеству,  
член Правления Мусин Н.М.



АКТ № 292

**внедрения научно-исследовательской работы**

«НАО ЗКМУ имени Марата Оспанова, кафедра нормальной физиологии»

**Наименование предложения:** «Влияние витамина D на особенности нейроэндокринной регуляций менструального цикла у девочек подростков с первичной дисменореей».

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

**Форма внедрения:** Лекции – семинары.

**Ответственный за внедрения и исполнитель:** Аманжолкызы А., Кульжанова Д.С.

**Эффективность внедрения:** лечебно-диагностическая, профилактическая

**Предложения, замечания учреждения, осуществляющего внедрения:** Изучить влияние витамина D на особенности нейроэндокринной регуляций менструального цикла у девочек подростков с первичной дисменореей.

**Срок внедрения:** январь-февраль 2023 год

**Председатель комиссии:** Аманжолкызы А.

**Члены (ответственные за внедрения):** Донаева А.Е.

Аккожина А.М.

Калдыбаева А.Т.

Нургалиева Р.Е.

Тубулбаева С.А.

Омарова А.Б.

Бимагамбетова К.С.

Кемельбеков Б.С.

**Исполнитель:** Кульжанова Д.С.



СОГЛАСОВАНО  
И.о. директора КГУ «Средняя школа №40»  
ГУ «Отдел образования города Актюбе»  
Тереква Ж.У.



СОГЛАСОВАНО  
И.о. Проректора по стратегическому развитию,  
науке и международному сотрудничеству,  
член Правления Мусин Н.М.



АКТ № 293

**внедрения научно-исследовательской работы**

«НАО ЗКМУ имени Марата Оспанова, кафедра нормальной физиологии»

**Наименование предложения:** «Влияние витамина D на особенности нейроэндокринной регуляций менструального цикла у девочек подростков с первичной дисменореей».

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

**Форма внедрения:** Лекции – семинары.


**Ответственный за внедрения и исполнитель:** Аманжолкызы А., Кульжанова Д.С.

**Эффективность внедрения:** лечебно-диагностическая, профилактическая


**Предложения, замечания учреждения, осуществляющего внедрения:** Изучить влияние витамина D на особенности нейроэндокринной регуляций менструального цикла у девочек подростков с первичной дисменореей.


**Срок внедрения:** январь-февраль 2023 год

**Председатель комиссии:**


 Аманжолкызы А.


**Члены (ответственные за внедрения):**


 Дюнаева А.Е.

 Аккожина А.М.


 Калдыбаева А.Т.

 Нургалысва Р.Е.


 Тубулбаева С.А.

 Омарова А.Б.

 Бимагамбетова К.С.

 Кемельбеков Б.С.

**Исполнитель:**

 Кульжанова Д.С.

СОГЛАСОВАНО  
Директор ТОО Средняя общеобразовательная  
школа-гимназия «БІЛІМ»

Арынгазиева А.А.

25 01 2023г

СОГЛАСОВАНО  
И.о. Проректора по стратегическому развитию,  
науке и международному сотрудничеству,  
член Правления

Мусин Н.М.

25 01 2023г

АКТ № 294

**внедрения научно-исследовательской работы**

«НАО ЗКМУ имени Марата Оспанова, кафедра нормальной физиологии»

**Наименование предложения:** «Влияние витамина D на особенности нейроэндокринной регуляций менструального цикла у девочек подростков с первичной дисменореей».

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

**Форма внедрения:** Лекции – семинары.

**Ответственный за внедрения и исполнитель:** Аманжолкызы А., Кульжанова Д.С.

**Эффективность внедрения:** лечебно-диагностическая, профилактическая

**Предложения, замечания учреждения, осуществляющего внедрения:** Изучить влияние витамина D на особенности нейроэндокринной регуляций менструального цикла у девочек подростков с первичной дисменореей.

**Срок внедрения:** январь-февраль 2023 год

**Председатель комиссии:**

Аманжолкызы А.

**Члены (ответственные за внедрения):**

Донаева А.Е.

Аккожина А.М.

Калдыбаева А.Т.

Нургалиева Р.Е.

Тубулбаева С.А.

Омарова А.Б.

Бимагамбетова К.С.

Кемельбеков Б.С.

**Исполнитель:**

Кульжанова Д.С.



**ПРИЛОЖЕНИЕ Б**  
Патент на полезную модель

  
КАЗАҚСТАН 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-Казакстанский 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)      Akkozkhina Akmaral Manasovna (KZ)  
Кульжанова Динара Сандибайевна (KZ)      Kulzhanova Dinara Sandibayevna (KZ)  
Донаева Айнур Ергалиқызы (KZ)      Donayeva Ainur Ergalikyzy (KZ)  
Тубулбаева Салтанат Ахметжановна (KZ)      Tubulbayeva Saltanat Akhmetzhanovna (KZ)

      ЭДҚ қол қойысуды  
Подписано ЭДҚ  
Signed with EDS

А. Естаев  
А. Естаев  
A. Yestayev

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



## ПРИЛОЖЕНИЕ В

### Свидетельство о государственной регистрации прав на объект авторского права

ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫ      РЕСПУБЛИКА КАЗАХСТАН

**СВИДЕТЕЛЬСТВО**  
**О ВНЕСЕНИИ СВЕДЕНИЙ В ГОСУДАРСТВЕННЫЙ РЕЕСТР**  
**ПРАВ НА ОБЪЕКТЫ, ОХРАНЯЕМЫЕ АВТОРСКИМ ПРАВОМ**  
№ 40234 от «7» ноября 2023 года

Фамилия, имя, отчество (если оно указано в документе, удостоверяющем личность) автора (ов):  
**КУЛЬЖАНОВА ДИНАРА САНДИБАЕВНА, Динара Айнуір Ергалиқызы, Аманжолқызы Айнуір, Омарова Айнуір Бақитовна, Балмағанбетова Фарида Қысбаевна, Батырова Тамара Жаксығалиевна**

Вид объекта авторского права: **произведение науки**

Название объекта: **The cortisol levels in the follicular and luteal phases of the healthy menstruating women: a meta-analysis**

Дата создания объекта: **28.09.2023**





Құрастырушының сайты: <http://www.kazpatent.kz>, сайттен «Авторлық құқық» бөліміне кірісуге боллады. <https://govportal.kazpatent.kz>

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

Подписано ЭЦП      Е. Оспанов