

**НЕКОММЕРЧЕСКОЕ АКЦИОНЕРНОЕ ОБЩЕСТВО  
«ЗАПАДНО-КАЗАХСТАНСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ  
ИМЕНИ МАРАТА ОСПАНОВА»**

**АННОТАЦИЯ**  
**диссертационной работы**  
на соискание степени доктора философии (PhD)

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

Образовательная программа 8D10102 – «Медицина»

**КУЛЬЖАНОВА ДИНАРА САНДИБАЕВНА**

**Научные консультанты :**

PhD, асс.профессор, Аманжолқызы А.

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

**Зарубежный научный консультант:**

Lithuanian University of Health Sciences,

Kaunas, Lithuania. MD, PhD Professor,

Stankevicius Edgaras

**Актобе, 2024**

### **Актуальность исследования.**

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.

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.

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.

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

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

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

Вопреки 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.

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 32%. Эти данные явились предпосылкой для развития идеи данного исследования.

### **Цель исследования:**

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

### **Задачи исследования:**

1 Сравнить содержание 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 суточным уровнем кортизола и интенсивностью боли у девочек-подростков с первичной дисменореей.

#### **Научная новизна:**

1. Впервые в Казахстане использована профилактическая доза витамина D для снижения интенсивности боли при первичной дисменорее у девочек-подростков.
2. Впервые оценены уровни 25(ОН) витамина D в сыворотке крови и кортизола в слюне у девочек-подростков с первичной дисменореей в Актюбинской области.
3. 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 дисменореи 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 боли 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.

#### **Положения, выносимые на защиту**

1. Профилактический прием витамина D у девочек-подростков с ПД оказывают положительное влияние на суточный ритм кортизола в слюне.
2. 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, Kaunas, Medicine volume 57, Supplement 2, 2021 (Казахстан, г.Актобе, 20 октября 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 процентиль 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**

Автором проводился набор девочек-подростков в исследование, получение письменного информированного согласия у родителей (или опекунов) и девочек-подростков на участие и проведения лабораторных исследований, направление на лабораторное исследование, мониторинг девочек-подростков 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.

### **ОБЪЕКТ 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».

Научно-исследовательская работа одобрена протоколом № 9 локального этического комитета Западно-Казахстанского медицинского университета имени Марата Оспанова от 19.11.2021г.

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.

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

**Объект исследования:** девочки-подростки с первичной дисменореей в возрасте 13-16 лет.

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. Средний возраст наступления менархе приходится на 11-14 лет.

**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 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 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.

Для обеспечения объективности исследования распределение девочек-подростков по 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 (4000 МЕ, 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 МЕ; доза 4000 МЕ безопасная доза с верхним пределом ежедневного потребления для всех, а также детям с рождения.

Плацебо – это препарат, не содержащий активного фармакологического вещества, внешне и по органолептическим свойствам идентичный лекарственному препарату, участвующему в клиническом исследовании. 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).

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 оставалась достаточной для выявления значимых различий между группами.

Далее 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, измерение антропометрических показателей (вес, рост, ИМТ), оценка интенсивности боли по визуально-аналоговой шкале (ВАШ).

Для оценки боли одним из наиболее распространенных инструментов является визуально-аналоговая шкала (ВАШ), Visual Analog Scale (VAS). Это

распространенный метод – цифровая рейтинговая шкала, где пациент выбирает число от 0 до 10, отражающее интенсивность боли. 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.

Также всем девочкам-подросткам с ПД было проведено ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза для исключения органических изменений органов малого таза. Трансабдоминальное УЗИ - безопасный и безболезненный способ обследования органов малого таза у девочек-подростков. Процедура не имеет противопоказаний и проводилась через переднюю брюшную стенку живота.

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 исследования.

Лабораторные исследования были проведены в КДЛ «ОЛИМП», для определения содержания 25(ОН) витамина D в сыворотке крови и суточного кортизола в слюне. Анализы были взяты двухкратно: в начале исследования и по истечению трех месяцев после вмешательства. Уровень витамина D  $\geq 30$  нг/мл считалось нормой, между 20-30 нг/мл недостаточностью и  $< 20$  нг/мл дефицитом соответственно.

Определение содержания 25(ОН) витамина D в сыворотке крови проводилось хемилюминесцентным иммуноанализом, который выполняется на автоматическом иммунологическом анализаторе "Cobas E411" производства "Roshe Diagnostics", Швейцария. Витамин 25(ОН) D – забор делают из венозной крови в красный вакутейнер с красной крышкой до 3 мл крови.

Неинвазивный сбор исследуемого материала (сбор слюны возможен в амбулаторных условиях) легко выполним среди подростков, так как позволяет избежать стрессовых ситуаций, связанных с посещением стационара и взятием крови из вены.

Определение уровня кортизола в слюне (свободный кортизол слюны) проводилось электрохемилюминесцентным иммуноанализом, который выполняется на автоматическом иммунологическом анализаторе "Cobas E411" производства "Roshe Diagnostics", Швейцария. Пробы смешанной слюны из ротовой полости собираются с использованием специализированной системы Salivette Cortisol (Кат. № 51.1534.500) с синим колпачком. Для анализа суточного ритма кортизола участники исследования собирали слюну четыре раза в день в следующие временные интервалы: утром (8:00-10:00), днем (12:00-14:00), вечером (18:00-20:00) и ночью (22:00-00:00).

## Методы статистического анализа

Сбор, систематизация первичной информации и формирование баз 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 в статистической обработке была проверка полученных данных на нормальность распределения с использованием критерия Колмогорова-Смирнова (Kolmogorov-Smirnov), критерия W Шапиро-Уилка (Shapiro-Wilk's W test) в зависимости от размера исследуемой выборки, а также графически путем построения гистограмм распределения.

Далее, были применены методы описательной статистики. В случае нормального распределения данных производился расчет средней арифметической (M), стандартной ошибки (m) и стандартного отклонения (SD), в случае отклонения данных от нормального распределения также рассчитывались такие параметры, как медиана (Me), интерквартильный размах (25-й – 75-й квартили, IQR).

Для проверки гипотезы о различиях средних для данных, подчиняющихся нормальному распределению, был использован t-критерий Стьюдента (Student's t-test) для непарных выборок, при отклонении от нормального распределения рассчитывался непараметрический его аналог – U критерий Манна-Уитни (Mann-Whitney U-test). Полученные значения t-критерия Стьюдента оценивались путем сравнения с критическими значениями. Различия показателей считались статистически значимыми при уровне значимости  $p \leq 0,05$ . Рассчитанные значения U-критерия Манна-Уитни сравнивались с критическими при заданном уровне значимости: в том случае, если рассчитанное значение U было равно или меньше критического, признавалась статистическая значимость различий. При сравнении количественных показателей, распределение которых отличалось от нормального, в двух связанных группах, использовался критерий Уилкоксона.

Сравнение процентных долей при анализе четырехпольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия хи-квадрат Пирсона (при значениях ожидаемого явления более 10). Тест Макнемара использовался для анализа парных данных, полученных от основной и контрольной группы до и после вмешательства.

Номинальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей (n (%)). Сравнение номинальных данных проводилось при помощи построения таблиц сопряженности и вычисления критерия хи-квадрат ( $\chi^2$ ) Пирсона, позволяющего оценить значимость различий в изучаемых группах. Рассчитанное значение критерия  $\chi^2$  Пирсона сравнивалось с критическим, и в случае, если оно было больше критического, формулировался вывод о наличии статистической взаимосвязи между изучаемыми явлениями при соответствующем уровне значимости.

Для выявления корреляционных взаимосвязей между переменными и их статистической значимости был применен метод корреляционного анализа с расчетом коэффициента ранговой корреляции Spearman (r) и уровнем его

значимости (р). Значения коэффициента корреляции  $r$  интерпретировались 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. 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.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Всего проанализировано 167 девочек-подростков с ПД. В основной и контрольной группах возраст девочек-подростков составил по медиане 14 [13; 15] и 14 [13; 15] лет, рост 163 [158; 165] и 160 [157; 165] см, вес 50 [46; 55] и 51 [47; 55] кг, ИМТ 19,3 [17,3; 20,9] и 19,7 [17,8; 20,8] кг/м<sup>2</sup>, также интенсивность боли по ВАШ 6 [4; 8] и 6 [4; 8] балла.

Сравнительный анализ исходных данных по содержанию 25(ОН) витамина D в сыворотке крови в основной и контрольной группах до вмешательства составил 11,5 [9,2; 15,9] нг/мл и 13,9 [10,1; 19,9] нг/мл ( $p = 0,163$ ). По уровню кортизола в слюне в основной и контрольной группах до вмешательства различий между группами не выявлено. Уровень утреннего кортизола составил 14,8 [8,8; 20,4] нмоль/л и 14,5 [9,8; 20,9] нмоль/л ( $p = 0,818$ ), дневной кортизол 5,6 [4,1; 8,5] нмоль/л и 5,5 [3,8; 8,2] нмоль/л ( $p = 0,712$ ), вечерний кортизол 3,8 [2,1; 5,3] нмоль/л и 3,4 [2,0; 5,5] нмоль/л ( $p = 0,639$ ), ночной кортизол 1,5 [1,5; 3,5] нмоль/л и 1,5 [1,5; 2,5] нмоль/л ( $p = 0,437$ ).

Полученные данные свидетельствуют о том, что до вмешательства показатели двух групп были сопоставимы и не имели значимых различий.

### **Частотный анализ уровня витамина D среди девочек-подростков с ПД до и после вмешательства.**

До начала исследования по результатам содержания витамина D недостаточность была выявлена у 17,4% (95%ДИ: 11,1-22,4%) девочек-подростков, тогда как дефицит показал у 82,6% (95%ДИ: 76,9-88,4%).

До начала исследования по результатам содержания витамина D в основной и контрольной группах количество девочек-подростков с недостаточностью витамина D составил 11,5% (95%ДИ: 4,8 – 18,2%) и 22,5% (95%ДИ: 13,3 – 31,7%), дефицит 88,5% (95%ДИ: 81,8 – 95,2%) и 77,5% (95%ДИ: 68,3 – 86,7%) соответственно.

После трех месяцев приема витамина D в основной группе количество девочек-подростков с нормальным уровнем 25(ОН) витамина D составил 46% (95%ДИ: 35,5 - 56,4%), недостаточность 43,7% (95%ДИ: 33,3 - 54,1%) и дефицит 10,3% (95%ДИ: 3,9 - 16,7%), в контрольной группе недостаточность витамина D составило 13,8% (95%ДИ: 6,2 - 21,3%) и дефицит 86,2% (95%ДИ: 78,7 - 93,8%) соответственно.

#### **Сравнительный анализ содержания витамина D в двух группах до и после вмешательства.**

Сравнительный анализ содержания витамина D по медиане до и после вмешательства в каждой группе показал значимые различия и значительно повысился в основной группе с 11,5 [9,2; 15,9] до 28,6 [23,5; 36,9] нг/мл ( $p=0,000$ ), в то время как в контрольной группе она снизилась с 13,7 [10,1; 19,8] до 11,6 [8,8; 16,5] нг/мл ( $p=0,000$ ). Динамика содержания 25(ОН) витамина D демонстрирует существенные различия между группами. Таким образом, уровень 25(ОН)D в основной группе увеличился в 2,4 раза по сравнению с контрольной группой.

#### **Сравнительный анализ суточного ритма кортизола в основной и контрольной группах до и после вмешательства.**

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 ( $p=0,437$ ).

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] нмоль/л 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 вмешательства 5,5 [3,8; 8,2] нмоль/л после 5,5 [3,1; 8,1] нмоль/л ( $p=0,874$ ), вечерний кортизол до 3,4 [2,0; 5,5] нмоль/л после 3,3 [2,0; 5,6] нмоль/л ( $p=0,914$ ) и ночной кортизол до 1,5 [1,5; 2,5] нмоль/л после 1,7 [1,5; 3,0] нмоль/л ( $p=0,227$ ) соответственно.

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

### **Сравнительный анализ интенсивности боли по ВАШ в двух группах до и после вмешательства.**

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 ( $p\geq 0,05$ ).

### **Проведен корреляционный анализ между содержанием витамина D, интенсивностью боли и суточным ритмом кортизола среди девочек-подростков.**

Корреляционный анализ выявил отрицательную умеренную связь между содержанием витамина D и интенсивностью боли по ВАШ  $r=-0,3$  ( $p=0,041$ ) в основной группе после вмешательства, которое свидетельствует о том, что снижение уровня витамина D сопровождается увеличением выраженности болевых ощущений при ПД, а в контрольной группе не было выявлено корреляционной связи между вышеуказанными параметрами.

При корреляционном анализе в основной группе выявлена умеренная положительная связь между интенсивностью боли по ВАШ и утренним кортизолом  $r=0,34$  ( $p=0,002$ ). Аналогично, уровень ночного кортизола показал умеренную положительную связь с интенсивностью боли  $r=0,38$  с  $p=0,000$ , что подтверждает динамику изменений уровня кортизола на протяжении суток в зависимости от интенсивности боли по ВАШ. 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.

При оценке влияния витамина D на уровень кортизола до и после вмешательства в основной группе выявлена умеренная отрицательная корреляционная связь между содержанием витамина D с утренним ( $r=-0,4$ ,  $p=0,001$ ) и дневным ( $r=-0,3$ ,  $p=0,04$ ) кортизолом у девочек-подростков с ПД. Чем выше уровень витамина D, тем ниже уровень кортизола утром и днем. Корреляционный анализ не обнаружил статистически значимой связи между содержанием витамина D в сыворотке крови и вечерним и ночными уровнями кортизола в слюне у девочек-подростков с ПД. В контрольной группе, по сравнению с основной группой полученные данные не подтвердили наличие значимых корреляций между суточным уровнем кортизола и содержанием витамина D.

### **Проведен регрессионный анализ для изучения взаимосвязи приема профилактических доз витамина D с интенсивностью боли и суточным ритмом кортизола у девочек-подростков с ПД.**

Исходя из значений регрессионных коэффициентов, факторы витамин D, утренний и вечерний кортизол имеют прямую связь с вероятностью улучшения течения ПД. Регрессионный анализ показал, что прием витамина D снижает шансы ПД и влияния на интенсивность боли в 2 раза (95% ДИ: 1,29-2,98)  $p=0,002$ , снижение утреннего кортизола – снижает шансы ПД и интенсивность боли в 3,4 раза (95% ДИ: 1,15-9,79)  $p=0,027$ , снижение вечернего кортизола – снижает шансы ПД и болевые ощущения в 4,1 раза (95% ДИ: 1,12-14,63)  $p=0,033$ .

Полученная регрессионная модель является статистически значимой ( $p=0,0001$ ). Исходя из значения коэффициента детерминации Нэйджелкерка, модель (1) определяет 17,7% дисперсии вероятности улучшения течения ПД, которое проявляется снижением интенсивности боли.

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.

На основании полученных результатов были сделаны следующие выводы.

## ВЫВОДЫ

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)  $p=0,002$ , 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.