

ВІДГУК

опонента, доктора медичних наук, професора Загородньої Олександри Сергіївни на дисертаційну роботу **«ПРОГНОЗУВАННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ДОПОМІЖНИХ РЕПРОДУКТИВНИХ ТЕХНОЛОГІЙ У ЖІНОК НА ФОНІ ПОСТТРАВМАТИЧНОГО СИНДРОМУ»**, подану до захисту в разову спеціалізовану вчену раду ДФ 26.613.223 Національного університету охорони здоров'я імені П. Л. Шупика Міністерства охорони здоров'я України, що створена відповідно до наказу Національного університету охорони здоров'я імені П. Л. Шупика №5 від 14.05.2025 року на здобуття ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 - «Медицина»

Актуальність обраної теми

Посттравматичний стресовий розлад (ПТСР) є надзвичайно актуальною проблемою, особливо в умовах сучасних кризових ситуацій, таких як війна, природні катаклізми та соціальні потрясіння. Війна в Україні значно вплинула на психологічний стан населення, спричинивши зростання випадків ПТСР серед військових та цивільних.

Актуальність цього питання також зумовлена його впливом на якість життя людей, їхню здатність до соціальної адаптації та професійної діяльності. Симптоми ПТСР, такі як нав'язливі спогади, уникання, емоційне заціпеніння та надмірне збудження, можуть суттєво погіршувати психічне здоров'я та потребують своєчасної діагностики та лікування.

Крім того, дослідження показують, що ПТСР може мати довготривалі наслідки, включаючи підвищений ризик депресії, тривожних розладів та навіть соматичних захворювань. Саме тому важливо розробляти ефективні методи лікування та профілактики, а також підвищувати обізнаність суспільства щодо цієї проблеми.

ПТСР може мати значний вплив на репродуктивне здоров'я жінок. Дослідження показують, що жінки з ПТСР можуть стикатися з порушеннями сну, підвищеним рівнем стресу та шкідливими звичками, такими як тютюнопаління та надмірне вживання алкоголю, що негативно позначається на фертильності.

Крім того, хронічний стрес, пов'язаний із ПТСР, може впливати на гормональний баланс, що ускладнює процес зачаття та підвищує ризик звичного невиношування вагітності. Психологічні фактори також відіграють важливу роль: психогенне безпліддя, спричинене тривалим емоційним напруженням, може знижувати ймовірність настання вагітності.

Важливо враховувати, що своєчасна психологічна підтримка та корекція способу життя можуть допомогти жінкам із ПТСР покращити репродуктивне здоров'я та підвищити шанси на успішне зачаття.

Питання реалізації репродуктивної функції в Україні зараз має значення питання національної безпеки, тому запропонована дисертантом тема є актуальною та цікавою.

Зв'язок з науковими програмами, планами, темами

Дисертаційну наукову роботу виконано в рамках ініціативно-пошукової роботи кафедри акушерства, гінекології та репродуктології Національного університету охорони здоров'я імені П. Л. Шупика за темою «Прогнозування ефективності ДРТ у жінок з посттравматичним синдромом» (N державної реєстрації 0121U114040)

Результати оцінки наукового рівня дисертації та публікацій

Оцінка структури, змісту та форми дисертації.

Дисертацію побудовано за традиційним принципом, вона складається із анотації, вступу, огляду літератури, характеристики груп дослідження та

застосованих методів дослідження, 3 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів досліджень, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних літературних джерел (містить 161 джерело латиною та кирилицею), 1 додатку. Дисертаційна робота представляє собою машинопис, викладений на 168 сторінках, відповідно до вимог наказу МОН України № 40 від 12.01.2017 року. Звертає на себе увагу доступний до сприйняття, логічний та послідовний стиль викладення матеріалів дисертації, грамотна українська мова, наявна довідка про повне дотримання вимог доброчесності. Дисертацію ілюстровано 37 таблицями та 4 рисунками, зміст яких містить отримані в процесі дослідження результати.

Дисертація містить розширені анотації державною та англійською мовами, список публікацій за результатами дослідження, вступ, де обґрунтовано актуальність обраної теми та вказано зв'язок роботи з науковою тематикою кафедри. Дисертантом точно та методологічно грамотно сформульовано мету дослідження, для досягнення якої поставлено чіткі задачі. У вступі сформульовано наукову новизну дослідження та значення для практичної системи охорони здоров'я, окреслено особистий внесок здобувача, відомості про апробацію результатів дослідження, публікації за темою дисертаційної роботи, об'єм і структура дисертації.

РОЗДІЛ 1 традиційно містить детальний аналіз наукових джерел, присвячених вивченню посттравматичного стресового розладу (ПТСР), його патогенезу, клінічних проявів, наслідків для соматичного та репродуктивного здоров'я, а також сучасних підходів до лікування.

Окрема увага приділяється впливу ПТСР на перебіг вагітності: синдром пов'язаний з підвищеним ризиком передчасних пологів, низькою вагою новонароджених, післяпологовими психічними розладами. У матерів з ПТСР часто спостерігається складна емоційна прив'язаність до дитини, що може впливати на її розвиток. Доведено, що наслідки ПТСР можуть передаватися між поколіннями через епігенетичні механізми.

Також розглянуто взаємозв'язок ПТСР із безпліддям. Стрес, пов'язаний із втратою репродуктивної функції, може сам по собі спричинити психічні порушення, включно з ПТСР. Водночас, сам ПТСР здатен викликати гормональні й імунні зміни, що ускладнюють настання вагітності. У жінок з непліддям відзначається висока частота тривожних і депресивних розладів, що погіршує результати лікування за допомогою ДРТ.

У підсумку представлено огляд сучасних методів лікування ПТСР. Акцент зроблено на необхідності комплексного підходу до лікування жінок з ПТСР та непліддям, з урахуванням індивідуальних психологічних особливостей.

РОЗДІЛ 2 містить детальну інформацію про дизайн дослідження - критерії включення пацієнток до дослідження, принципи поділу їх на групи та підгрупи. Детально описано всі використані методи дослідження. Так, клініко-статистичний метод охопив всіх потенційні соматичні та гінекологічні захворювання пацієнток. Ретельно описано методику виконання рідинного цитологічного дослідження, а також мікроскопії вагінальних виділень за критеріями Хей-Айсон. Окрему увагу у розділі автором присвячено викладенню особливостей методики імуноферментного аналізу, який було використано для визначення цервікальної концентрації прозапальних чинників, а також електролюмінесцентного методу визначення вмісту репродуктивних гормонів в сироватці. Важливою частиною розділу є детальний опис методів статистичного аналізу.

РОЗДІЛ 3 містить результати клініко-статистичного аналізу, де показано, що ПТСР впливає не лише на якість життя, а й на розвиток соматичних захворювань через порушення вегетативної, ендокринної та імунної систем. Вплив ПТСР на репродуктивне здоров'я проявляється у порушенні фертильності, ризику невиношування вагітності та змінах гормонального фону. Жінки з безпліддям на тлі ПТСР часто мають більш

молодий вік. Соціальні чинники також відіграють роль – військовослужбовиці мають підвищений ризик розвитку ПТСР. ПТСР пов'язаний із серцево-судинними, респіраторними та сечовивідними захворюваннями через вплив на імунну регуляцію. Він може спричиняти гіпертонічну хворобу, порушення серцевого ритму, хронічний бронхіт, астму та пієлонефрит.

РОЗДІЛ 4 аналізує вплив посттравматичного стресового розладу на гормональний статус пацієнток із безпліддям. Він розглядає зміни у рівнях репродуктивних гормонів, таких як пролактин, естрадіол, прогестерон, тестостерон, фолікулостимулюючий та лютеїнізуючий гормони, а також кортизол у слині. Дослідження показує, що ПТСР може впливати на репродуктивну систему, спричиняючи дисбаланс гіпоталамус-гіпофіз-яєчник та гормональні порушення, що ускладнюють фертильність.

Також аналізуються показники цервікального скринінгу та вагінального біоценозу, які демонструють зміни у стані слизових оболонок та локального імунітету. Це дослідження допомагає зрозуміти, як ПТСР впливає на репродуктивне здоров'я жінок і які механізми можуть бути залучені у процесі порушення фертильності.

РОЗДІЛ 5 презентує результати дослідження ефективності комплексного лікування жінок із безпліддям, що супроводжується посттравматичним стресовим розладом. Основна увага приділяється порівнянню результатів традиційного лікування (ендокринна та протизапальна терапія) з результатами лікування, доповненого психотерапією, орієнтованою на травму. На фоні ПТСР у пацієнток виявляються глибокі порушення гормональної регуляції, включно з підвищенням рівня пролактину, тестостерону, кортизолу та α -амілази, а також зниженням ФСГ, ЛГ та ГЗСГ. Під впливом стандартного лікування деякі показники тимчасово нормалізуються, однак згодом знову зростають, що свідчить про недостатність такої терапії для стабілізації гормонального статусу. Натомість застосування ПОТ сприяє стійкому

покращенню: нормалізується рівень пролактину, тестостерону, ФСГ, ЛГ, ГЗСГ, а також знижується секреція стресових біомаркерів у слині — кортизолу та α -амілази. Також простежено позитивну динаміку локального імунного статусу. У пацієток, які проходили ПОТ, спостерігається достовірне зниження рівнів запальних цитокінів до значень, характерних для здорових жінок. У групах без психотерапії ці показники залишаються підвищеними навіть через три місяці лікування.

Особливу увагу приділено клінічній ефективності лікування. У жінок, які проходили комплексну терапію з ПОТ, ефективність допоміжних репродуктивних технологій значно вища: вагітність наставала у 100% випадків, зокрема у більшості — з першої спроби імплантації ембріона. Крім того, значно зменшувалася частота втрат вагітності (до 12 тижнів): із 38,5% у групах без ПОТ до 11,1–12,4% у групах із психотерапією.

Отримані результати підтверджують, що психотерапія, орієнтована на травму, є ефективним доповненням до лікування безпліддя у жінок з ПТСР. Вона сприяє стабілізації гормонального фону, зниженню системного й локального запалення та підвищенню шансів на успішну вагітність і її збереження.

РОЗДІЛ 6 узагальнює результати дослідження, спрямованого на вивчення впливу посттравматичного стресового розладу на репродуктивне здоров'я жінок. Події, що супроводжуються значними психоемоційними потрясіннями, можуть спричинити розвиток ПТСР, який, у свою чергу, має потужний негативний вплив на соматичне та репродуктивне функціонування. Показано, що ПТСР асоціюється з численними гормональними порушеннями, зокрема з підвищенням рівня пролактину, тестостерону, кортизолу, зниженням естрадіолу, прогестерону, гонадотропінів та білка, що зв'язує статеві гормони. Такі зміни створюють несприятливе середовище для реалізації репродуктивної функції, особливо у жінок із первинною формою безпліддя, де ПТСР виникає на фоні вже існуючих ендокринних порушень. Окрім

гормональних зрушень, у жінок з ПТСР виявлено суттєві імунні порушення. У них частіше фіксуються ознаки хронічного запального процесу в піхві, вищий вміст прозапальних цитокінів (ІЛ-6, ІЛ-8), СІЛП і лактоферину в цервікальному слизі, а також збільшення кількості інфекцій, що передаються статевим шляхом. Це свідчить про зниження ефективності локального імунного захисту та загальну активацію запалення. Особливу увагу приділено ролі психотерапії, орієнтованої на травму (ПОТ), у лікуванні жінок із ПТСР. Встановлено, що додавання ПОТ до традиційної терапії сприяє глибшій нормалізації гормонального фону, значному зниженню біомаркерів запалення та покращенню результатів допоміжних репродуктивних технологій. Частота настання вагітності та її успішного виношування була достовірно вищою у групах, де застосовувалась ПОТ, порівняно з тими, де лікування обмежувалося лише медикаментозними заходами. Таким чином, результати дослідження демонструють, що ПТСР є не лише психічним розладом, а й чинником, що комплексно впливає на жіноче здоров'я. Для ефективного лікування безпліддя у таких пацієнток необхідний міждисциплінарний підхід із обов'язковим включенням психологічної підтримки.

Дисертантом використано 37 таблиць та 4 рисунки для структурованого викладення отриманих результатів. Наприкінці кожного розділу власних досліджень сформульовано проміжні висновками.

Висновки та практичні рекомендації, що ними дисертант завершує та підсумовує роботу, є логічними, лаконічними та обґрунтованими. Вони цілком відповідають меті на сформульованим задачам дослідження, є підтвердженими використанням сучасними методів статистичного аналізу. Результати дисертаційного дослідження можуть значно підвищити ефективність лікування безпліддя у пацієнток з ПТСР.

Повнота викладу наукових положень, висновків та рекомендацій в наукових публікаціях, зарахованих за темою дисертації.

За темою дисертаційного дослідження опубліковано 3 наукові праці, з яких 1 - у виданні категорії SCOPUS, 2 – у журналі категорії «Б».

Наукова новизна результатів проведених досліджень та їх наукова обґрунтованість.

Запропоноване дослідження представляє вагому новизну у вивченні взаємозв'язку між посттравматичним стресовим розладом та безпліддям, зокрема через вплив на гормональний баланс, імунну систему та соматичні захворювання. Воно надає нові дані щодо імунних механізмів порушеної фертильності та їх динамічної зміни на тлі корекції ПСТР.

Новими та клінічно значимими є дані про підвищення ефективності допоміжних репродуктивних технологій на тлі ПТСР у разі застосування конгнітивної поведінкової терапії.

Дисертаційне дослідження було схвалено Комісією з питань біоетичної експертизи та етики наукових досліджень при Національному університеті охорони здоров'я імені П. Л. Шупика.

Оцінка рівня виконання поставленого наукового завдання та рівня оволодіння здобувачем методологією наукової діяльності

Наукові положення, висновки та практичні рекомендації, що сформульовані в дисертаційній роботі Блалі Фаділі, є цілком обґрунтованими та заснованими на достатньому обсязі власних клінічних досліджень, підтверджуються використанням високочутливих релевантних методів статистичного аналізу.

Автором використано сучасні та високоінформативні методи дослідження, які відповідають вимогам поставлених у дисертаційному дослідженні завданням. Робота виконана на сучасному науково-методичному

рівні із суворим дотриманням принципів доказової медицини. Кількість досліджень і клінічних спостережень є достатньою для статистичної обробки та дозволяє вважати отримані результати достовірними та такими, що можуть бути екстрапольовані на генеральну сукупність.

Практичне значення одержаних результатів.

Практичне значення цього дослідження полягає у вдосконаленні підходів до діагностики та лікування посттравматичного стресового розладу (ПТСР) у жінок з безпліддям. Воно допомагає зрозуміти, як ПТСР впливає на репродуктивну систему, гормональний баланс та імунні механізми, що може сприяти розробці більш ефективних методів терапії.

Також дослідження має значення для медичної практики, оскільки дозволяє покращити скринінг та раннє виявлення порушень фертильності у жінок з ПТСР. Це може сприяти розробці персоналізованих підходів до лікування, включаючи психотерапевтичні втручання та корекцію способу життя.

Результати дисертаційного дослідження будуть використані в навчальному процесі на кафедрі акушерства, гінекології та репродуктології Національного університету охорони здоров'я імені П. Л. Шупика, лікувально-профілактичних закладах системи охорони здоров'я України при пацієнтках з непліддям. Дані про відсутність текстових запозичень та порушень академічної доброчесності. При рецензуванні дисертаційної роботи порушень академічної доброчесності (академічного плагіату, самоплагіату, фабрикації, фальсифікації) та текстових запозичень не виявлено. Усі ідеї та наукові положення викладені у дисертаційному дослідженні належать дисертанту.

Дискусійні запитання та зауваження щодо оформлення та змісту дисертаційної роботи.

Принципових зауважень до змісту та побудови дисертації немає. В порядку дискусії прошу дисертанта відповісти на наступні запитання:

1. Чому для оцінки запального статусу цервікального слизу Ви обрали саме інтерлейкіни 6 та 8?

2. Чи рекомендуєте Ви рутинне визначення рівня кортизолу в сечі в комплекс обстеження пацієнток перед застосуванням ДРТ?

Висновок

Дисертаційна робота здобувача Блалі Фаділи Ельмостафа «Прогнозування ефективності допоміжних репродуктивних технологій у жінок на фоні посттравматичного синдрому», подана на здобуття ступеня доктора філософії, є завершеною науковою працею, що виконана дисертантом особисто, має наукову новизну, теоретичне та практичне значення.

Здобувачу вдалось досягнути мети дослідження, виконати всі задачі дослідження та сформулювати відповідні висновки. Загальна оцінка дисертації – позитивна.

У своїй роботі Блалі Фаділою запропоновано новий підхід до вирішення актуального наукового завдання – покращення результатів лікувально-діагностичних заходів у пацієнток безпліддям та посттравматичним стресовим розладом.

Основні наукові результати дисертаційного дослідження висвітлено в достатній кількості наукових публікацій, які повністю розкривають зміст дисертаційної роботи. Загальна оцінка дисертації – позитивна.

Дисертаційна робота Блалі Фаділи Ельмостафа «Прогнозування ефективності допоміжних репродуктивних технологій у жінок на фоні

посттравматичного синдрому» за актуальністю обраної теми, методичним рівнем виконання, науковою новизною, теоретичним та практичним значенням отриманих результатів для медицини повністю відповідає вимогам п. 6 «Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 р. № 44, актуальним вимогам щодо оформлення дисертацій, затвердженим наказом № 40 Міністерства освіти і науки України від 12 січня 2017 року (редакція від 12.07.2019 р.).

Здобувач Блалі Фаділа Ельмостафа має необхідний рівень наукової кваліфікації і заслуговує присудження ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 – «Медицина».

Опонент:

Доктор медичних наук, професор,
професора кафедри акушерства
та гінекології №1

НМУ імені О.О. Богомольця

Олександра ЗАГОРОДНЯ

