

ВІДГУК

офіційного опонента доктора медичних наук, професора

Бербеця Андрія Миколайовича

на дисертаційну роботу Фролова Сергія Володимировича

«Профілактика та терапія перинатальних ускладнень у вагітних з порушеннями сну», поданої до разової спеціалізованої вченої

ради ДФ 26.613.300 при Національному університеті охорони здоров'я

України імені П. Л. Шупика на здобуття наукового ступеня доктора філософії

в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина»

(наукова спеціальність «Акушерство та гінекологія»)

Науковий керівник: доктор медичних наук, професор кафедри акушерства і гінекології Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика Голяновський Олег Володимирович.

1. Актуальність обраної теми дисертації

Порушення сну (інсомнія) посідають одне з провідних місць серед некоригованих розладів регуляторних систем організму вагітної та характеризуються високою частотою виявлення у жінок фертильного віку, сягаючи у групах високого перинатального ризику 78,5 %. В умовах сучасних демографічних та соціально-політичних тенденцій, що супроводжуються хронічним психоемоційним стресом, відтермінуванням народження першої дитини та зростанням частки вагітностей у жінок старшого репродуктивного віку, дезорганізація циркадних ритмів на тлі гестації набуває особливої клінічної значущості.

Патогенетичні особливості хронічної інсомнії - стійкий дефіцит мелатоніну, гіперактивація симпатoadреналової та гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової систем, зміни судинного тонуусу й порушення локальної гормональної регуляції - створюють передумови для формування ускладненого перебігу гестації. Хронічна деривація сну негативно впливає на процеси

плацентації та функціонування трофобласта, що суттєво підвищує ризик розвитку плацентарної дисфункції, порушень матково- та плодово-плацентарного кровообігу, затримки росту плода, прееклампсії, передчасного розриву плідних оболонок та загрози передчасних пологів.

Окремої уваги заслуговує проблема впливу розладів сну на інтранатальні результати, оскільки вторинний гормональний дисбаланс та виснаження адаптаційних резервів міометрію зумовлюють підвищений ризик виникнення аномалій пологової діяльності та дистресу плода, що призводить до зростання частоти оперативного розродження. Разом із тим питання стандартизованого сомнологічного скринінгу, оцінки біомаркерів циркадного десинхронозу та можливості безпечної немедикаментозної реституції фаз нічного відпочинку під час вагітності залишаються дискусійними та потребують чітких клінічних орієнтирів.

Незважаючи на наявність окремих рекомендацій щодо гігієни сну, у практичній діяльності лікаря-акушера відсутній уніфікований, системно обґрунтований підхід до стратифікації ризику та вибору лікувально-профілактичної тактики у вагітних із клінічною інсомнією. Саме тому дисертаційна робота Фролова С. В., спрямована на розробку диференційованого патогенетичного алгоритму ведення цієї категорії пацієнток із урахуванням тяжкості розладів сну, рівня мелатонінового статусу та стану фетоплацентарного комплексу, є своєчасною, науково обґрунтованою та відповідає сучасним потребам акушерської практики.

2. Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Дисертаційне дослідження Фролова С. В. на тему «Профілактика та терапія перинатальних ускладнень у вагітних з порушеннями сну» виконано в межах планової науково-дослідної роботи кафедри акушерства та гінекології № 1 Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика «Прогнозування, профілактика і терапія акушерсько-гінекологічної патології на основі впровадження інноваційних технологій» (№ державної реєстрації 0122U002407).

Представлена дисертація є фрагментом зазначеної НДР та органічно інтегрована в її наукову концепцію, спрямовану на вдосконалення діагностичних і лікувально-профілактичних підходів у сучасному акушерстві. Тематика роботи відповідає стратегічним напрямкам розвитку галузі, зокрема питанням прогнозування та попередження ускладненого перебігу вагітності, відновлення ендогенного гомеостазу та впровадження інноваційних цифрових технологій у клінічну практику.

Здобувач є співвиконавцем зазначеної науково-дослідної роботи, брав безпосередню участь у виконанні її клінічних, лабораторних та аналітичних завдань, що підтверджує відповідність дисертаційного дослідження планам наукової діяльності кафедри та університету.

3. Результати оцінки наукового рівня дисертації та публікацій

Оцінка структури, змісту та форми дисертації

Дисертаційна робота Фролова С. В. є завершеним самостійним науковим дослідженням, виконаним на сучасному теоретико-методологічному рівні. Структура роботи відповідає загальноприйнятій логіці побудови наукового дослідження та забезпечує послідовне розкриття поставлених завдань.

Робота складається з анотації, вступу, аналітичного огляду літератури, розділу матеріалів і методів, чотирьох розділів власних клінічних досліджень, узагальнення результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел та додатків. Загальний обсяг становить 159 сторінок друкованого тексту, з яких 107 сторінок основного тексту. Матеріал викладений системно та аргументовано, з чітким дотриманням принципів доказової медицини. Дисертація містить 22 таблиці, що підвищує наочність представлених результатів та полегшує їх аналітичне сприйняття. Список використаних джерел охоплює 230 найменувань (2 - кирилицею, 228 - латиною), що свідчить про достатню глибину опрацювання сучасної вітчизняної та міжнародної сомнологічної та акушерської літератури. Публікації за темою дисертації повністю відображають її основні положення. Оформлення роботи відповідає вимогам наказу МОН України № 40 від 12.01.2017 року.

- **Розділ 1** присвячений системному аналізу сучасних уявлень щодо впливу порушень сну на перебіг вагітності та результати розродження. Узагальнено дані про епідеміологію, патогенез, нейромедіаторні системи (ГАМК, глутамат), гормональні та гединамічні розлади, асоційовані з інсомнією. Розглянуто особливості суб'єктивного та об'єктивного сомнологічного моніторингу, частоту гестаційних ускладнень та передчасних пологів. Розділ формує чітке теоретичне підґрунтя дослідження.
- **Розділ 2** містить детальний опис дизайну дослідження, критеріїв включення та виключення, розподілу вагітних за етапами роботи та групами. Наведено детальну характеристику клініко-анамнестичних, лабораторно-ендокринологічних (6-COM, прогестерон, плацентарний лактоген) та інструментальних (УЗД, доплерометрія) методів. Обґрунтовано застосовані статистичні методи із розрахунком критерію Стьюдента та відношення шансів (ВШ). Розділ підтверджує належний методологічний рівень роботи.
- **Розділ 3** базується на ретроспективному аналізі 430 історій вагітності та пологів. Доведено, що інсомнія достовірно асоціюється з підвищенням ризику загрози передчасних пологів у 3,5 рази, преєклампсії (14,5 % проти 4,2%), передчасного розриву плідних оболонок та зростанням частоти оперативного розродження. Визначено, що вік вагітної понад 35 років (ВШ 3,6) та ІМТ понад 40 кг/м² (ВШ 2,0) є провідними предикторами розвитку тяжких форм порушень сну.
- **Розділ 4** висвітлює дані проспективного клінічного дослідження, яке охоплювало 82 вагітні з інсомнією та 70 жінок без сомнологічної патології. Встановлено чіткі гормональні ознаки плацентарної дисфункції: вагітні з інсомнією мають достовірно нижчі рівні 6-COM у сечі ($16,8 \pm 1,4$ нг/мг проти $31,2 \pm 1,9$ нг/мг), що прямо корелює зі зниженням сироваткової концентрації прогестерону та плацентарного лактогену ($p < 0,05$).

- **Розділ 5** обґрунтовує вдосконалений лікувально-профілактичний комплекс, який базується на принципах патогенетичного впливу на циркадну систему. Комплекс включає немедикаментозну цифрову когнітивно-поведінкову терапію (CBT-I) через спеціалізований додаток *Sleepio for Pregnancy*, медикаментозну підтримку мікронізованим прогестероном (400 мг/добу) та препарати магнію з вітаміном В6. Запропоновано цілісний клінічний алгоритм диференційованого ведення вагітних.
- **Розділ 6** переконливо демонструє високу ефективність розробленої програми: досягнуто нормалізації сомнологічного статусу у 86,3 % пацієток основної групи (підгрупа 1с), зниження частоти загрози передчасних пологів у 3,5 раза, зменшення частоти розродження шляхом кесаревого розтину в 1,3 раза (21,1 % в підгрупі комбінованої терапії проти 40,0 %–40,8 % у підгрупах монотерапії) та достовірне покращення стану новонароджених за шкалою Апгар.
- **Розділ 7** (обговорення та аналіз результатів) системно інтегрує отримані результати, співставляє їх із даними світової літератури та підтверджує, що загальні висновки і практичні рекомендації є логічними, науково обґрунтованими та мають суттєву клінічну значущість.

Повнота викладу наукових положень у наукових публікаціях

Основні наукові положення, результати дослідження, висновки та практичні рекомендації дисертаційної роботи Фролова С. В. у повному обсязі відображені в опублікованих наукових працях. За темою дисертаційного дослідження опубліковано 8 наукових праць, з яких 5 статей у наукових фахових виданнях України, віднесених до категорії «Б» (4 статті індексована у міжнародній наукометричній базі Scopus), та 3 матеріалів тез. Публікації системно висвітлюють усі етапи дослідження.

Зміст наукових статей послідовно відображає ключові аспекти роботи: аналіз факторів ризику розладів сну під час вагітності, патогенетичну роль мелатонінової недостатності у розвитку плацентарної дисфункції,

обґрунтування диференційованого підходу до застосування методів цифрової когнітивно-поведінкової терапії (CBT-I) та фармакологічної корекції, а також оцінку перинатальних результатів при впровадженні розробленого алгоритму.

Результати дисертаційного дослідження були належним чином апробовані на пленумах ГО «Асоціація акушерів-гінекологів України» та всеукраїнських науково-практичних конференціях з міжнародною участю «Акушерство, гінекологія, репродуктологія: сьогодення та перспективи» (м. Ужгород, 2024 та 2025 роки), а також на конференціях для молодих вчених «YOUNG SCIENCE 4.0» (де здобувач відзначений у номінації «Наукова новизна дослідження») та «YOUNG SCIENCE 5.0». Повнота викладу результатів у публікаціях повністю відповідає встановленим вимогам.

4. Наукова новизна та наукова обґрунтованість результатів

У дисертаційній роботі отримано комплекс нових науково обґрунтованих даних, що поглиблюють сучасні уявлення про патогенетичні механізми ускладненого перебігу вагітності та пологів при порушеннях сну.

- **Уперше** на підставі комплексного проспективного клінічного дослідження доведено, що у вагітних із клінічною інсомнією формується системний комплекс взаємопов'язаних порушень, який включає дезорганізацію циркадних ритмів, глибоку мелатонінову недостатність та вторинну гормональну дисфункцію плацентарного комплексу, що мають пряме прогностичне значення для розвитку акушерських ускладнень.
- **Науково обґрунтовано** роль дефіциту ендogenous мелатоніну у II триместрі вагітності (критичне зниження рівня 6-COM у сечі нижче 18 нг/мг) як раннього тригера та маркера формування вторинної плацентарної дисфункції, що супроводжується падінням прогестеронової підтримки гестації та зумовлює загрозу передчасних пологів.
- **Поглиблено розуміння** значення хронічної деривації сну та психоемоційного напруження матері у розвитку прееклампсії та передчасного розриву плідних оболонок, що стало підставою для

інтеграції сомнологічного моніторингу та шкал PSQI-P й ISI в алгоритм ведення вагітних.

- **Науково доведено** безпечність, комплаєнтність та високу клінічну ефективність удосконаленого лікувально-профілактичного комплексу, який поєднує інноваційну немедикаментозну цифрову СBT-I (програма Sleepio) із патогенетичною фармакотерапією (мікронізований прогестерон, препарати магнію).

Отримані результати є статистично достовірними, базуються на репрезентативному клінічному матеріалі (n = 495) та відповідають принципам доказової медицини. Дослідження схвалене Комісією з питань етики НУОЗ України імені П. Л. Шупика.

5. Теоретичне значення результатів дослідження

Проведене дослідження розширює наукові уявлення про патогенетичні механізми ускладненого перебігу гестаційного періоду на тлі дезорганізації біологічних ритмів матері. Отримані дані дозволяють розглядати клінічну інсомнію не лише як суб'єктивний психоемоційний симптом, а як складову системних нейроендокринних змін, що призводять до мелатонінової недостатності, порушення плацентарної перфузії та пригнічення гормональної функції плаценти.

Встановлений взаємозв'язок між ступенем тяжкості інсомнії (за шкалами PSQI-P та ISI) і показниками функціонального стану системи «мати-плацента-плід» (рівні 6-COM, прогестерону, плацентарного лактогену) поглиблює розуміння ролі циркадної стабільності в адаптаційних механізмах вагітності. Отримані результати створюють теоретичну основу для подальшого розвитку персоналізованих підходів у сучасному акушерстві та формування прогностичних моделей акушерського ризику у вагітних із порушеннями сну.

6. Практичне значення результатів дослідження

Дисертаційна робота має чітку клінічну спрямованість та безпосередньо сприяє удосконаленню акушерської допомоги.

Найбільш вагомими практичними результатами є:

- розробка та впровадження адаптованої анкети-опитувальника PSQI-P для дворівневого сомнологічного скринінгу вагітних на амбулаторному етапі (при взятті на облік та у 28–30 тижнів);
- впровадження диференційованого алгоритму ведення вагітності залежно від сумарного бала шкал оцінки сну та рівнів біомаркера 6-COM;
- удосконалення комплексу лікувально-профілактичних заходів через інтеграцію немедикаментозної цифрової СВТ-I з патогенетичною підтримкою мікронізованим прогестероном та магнієм, що забезпечило зниження частоти кесаревого розтину в 1,3 раза;
- оптимізація пренатального менеджменту, що дозволило у 2 рази знизити частоту дистресу плода під час пологів та забезпечити успішну неонатальну адаптацію новонароджених.

Отримані результати впроваджені в роботу КНП «Київський обласний перинатальний центр» та навчальний процес НУОЗ України імені П. Л. Шупика.

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

Дисертаційна робота Фролова С. В. свідчить про високий рівень наукової підготовки здобувача та його здатність до самостійного виконання комплексного клініко-лабораторного дослідження. Поставлені в роботі завдання реалізовані послідовно та логічно, з використанням адекватного наукового інструментарію та обґрунтованого дизайну дослідження.

Автором продемонстровано глибоке володіння методологією клінічної науки: коректно сформовано репрезентативні групи (ретроспективну вибірку з 430 осіб та проспективну з 82 пацієток), визначено чіткі критерії включення та виключення, застосовано сучасні високочутливі методи діагностики (ELISA, кольорове доплерівське картування кровоплину).

Медико-статистична обробка даних проведена з використанням сучасного програмного забезпечення (STATISTICA, MedCalc) із застосуванням параметричного критерію Стьюдента та розрахунку відношення шансів із 95%

довірчим інтервалом. Обсяг клінічного матеріалу є повністю достатнім і забезпечує високу вірогідність отриманих результатів. Сформульовані автором 6 висновків повністю відповідають поставленим завданням дослідження та логічно випливають із результатів роботи.

8. Дані про відсутність текстових запозичень та порушень академічної доброчесності

Аналіз дисертаційної роботи Фролова С. В. свідчить про безумовне дотримання здобувачем принципів академічної доброчесності та наукової етики. Робота має самостійний характер, усі результати дослідження отримані автором особисто, а використані літературні джерела процитовані відповідно до встановлених бібліографічних вимог.

У тексті дисертації не виявлено ознак неправомірних текстових запозичень, плагіату чи некоректного використання ідей інших авторів. Представлені дані є оригінальними, логічно структуровані та повністю узгоджуються з опублікованими працями здобувача. Робота може бути рекомендована до публічного захисту.

9. Зауваження і побажання щодо змісту та оформлення дисертації

Представлена дисертація не містить принципових недоліків щодо структури, змісту, оформлення та обсягу, а наявні поодинокі стилістичні неточності не зменшують її науково-теоретичної та практичної цінності.

У порядку дискусії бажано почути відповідь на кілька питань:

1. Якими є клінічні критерії та порогові бали за шкалами PSQI-P та ISI для обов'язкового переходу від ізольованої цифрової СВТ-I до комбінованого лікування з додаванням медикаментозної підтримки прогестероном?
2. Як Ви оцінюєте перспективи вивчення віддалених наслідків антенатальної корекції материнського десинхронозу для соматичного та психомоторного розвитку дітей у майбутньому?

ВИСНОВОК

Дисертаційна робота Фролова Сергія Володимировича «Профілактика та терапія перинатальних ускладнень у вагітних з порушеннями сну», подана на здобуття ступеня доктора філософії, є завершеним самостійним науковим дослідженням, виконаним на високому методологічному рівні.

У роботі комплексно висвітлено сучасні аспекти перебігу вагітності та пологів у жінок із розладами сну (інсомнією), що мають значний клінічний вплив на стабільність циркадних ритмів матері, матково-плацентарний кровообіг та ризик акушерської патології. Автором проведено ґрунтовний ретроспективний та проспективний аналіз гестаційного періоду, оцінено мелатоніновий та гормональний статус (рівні 6-СОМ, прогестерону, ПЛ), частоту загрози передчасних пологів, преєклампсії та оперативного розродження. Наукова новизна полягає в обґрунтуванні патогенетично спрямованого мультимодального лікувально-профілактичного комплексу, інтеграції методів цифрової когнітивно-поведінкової терапії (СВТ-І) в акушерську практику та розробці диференційованого алгоритму сомнологічного супроводу. Отримані результати переконливо демонструють зниження частоти акушерських ускладнень, аномалій пологових сил, частоти кесаревого розтину та покращення стану новонароджених.

Дисертаційна робота Фролова С. В. «Профілактика та терапія перинатальних ускладнень у вагітних з порушеннями сну» за актуальністю обраної теми, методичним рівнем виконання, науковою новизною, теоретичним та практичним значенням отриманих результатів для медичної науки 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 до оформлення дисертацій, затвердженим наказом № 40 Міністерства освіти і науки України від 12 січня 2017 р. (у редакції від 12.07.2019 р.).

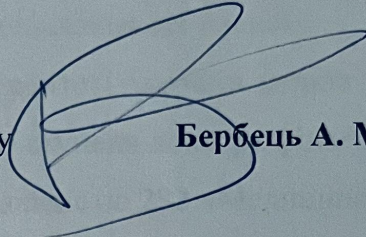
Аспірант Фролов Сергій Володимирович має необхідний рівень наукової кваліфікації і заслуговує на присудження наукового ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

Офіційний опонент:

доктор медичних наук,

завідувач кафедри акушерства та гінекології

Буковинського державного медичного університету



Бербець А. М.

Підпис	<i>Бербець А</i>
засвідковано	
Начальник відділу кадрів	
Буковинського державного медичного університету	



Григорук Леонтій