

## **ВІДГУК ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА**

**доктора медичних наук, професора Пирогової Віри Іванівни,  
професора кафедри акушерства, гінекології та репродуктивної медицини  
ДНТ «Львівський національний медичний університет імені Данила  
Галицького» МОЗ України  
на дисертаційну роботу Фролова Сергія Володимировича  
«Профілактика та терапія перинатальних ускладнень у вагітних з  
порушеннями сну», представлену до захисту у спеціалізовану разову  
вчену раду ДФ 26.613.300, створену на підставі рішення вченої  
ради Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л.  
Шупика від 13.05.2026 (протокол № 7), на здобуття ступеня доктора  
філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222  
«Медицина» (наукова спеціальність - 14.01.01 «Акушерство та  
гінекологія»)**

### **Актуальність обраної теми дисертації.**

У сучасному акушерстві та перинатології розлади сомнологічного статусу, а саме клінічна інсомнія, дедалі частіше розглядаються не просто як супутній дискомфорт, а як потужний патогенетичний тригер зриву гестаційної адаптації. Актуальність наукового пошуку в цьому напрямі зумовлена високою епідеміологічною поширеністю порушень сну серед вагітних, яка у когортах високого перинатального ризику досягає критичних 78,5 %. На тлі тривалого психоемоційного напруження, що є характерним для теперішнього соціального та економічного стану України, в умовах воєнної агресії, а також тенденції до зміщення першої вагітності у бік пізнього репродуктивного віку, хронобіологічний десинхроноз під час гестації набуває статусу вагомої медико-соціальної проблеми.

Патогенетичний каскад, що запускається хронічним безсонням, характеризується стійким пригніченням секреції епіфізарного мелатоніну, дисфункцією вегетативної нервової системи та гіперактивацією гіпоталамо-

гіпофізарно-надниркової ланки. Хронічний дефіцит нічного відпочинку ініціює ендотеліальну дисфункцію та системний оксидативний стрес, що безпосередньо порушує архітекtonіку плацентації та адекватну перфузію трофобласта. Як наслідок, клінічна інсомнія виступає незалежним предиктором розвитку гестаційних ускладнень: загрози передчасних пологів, прееклампсії, передчасного розриву плідних оболонок та затримки росту плода. Виснаження енергетичного потенціалу міометрія та системний гормональний дисбаланс на тлі безсоння асоціюються з високою частотою дискоординації пологової діяльності та дистресу плода, що зумовлює вимушене збільшення частоти абдомінального розродження.

Однак підходи до стандартизованої оцінки якості сну у вагітних, засади безпечної немедикаментозної хронореституції на сьогодні не опрацьовані. Наявні поодинокі рекомендації щодо гігієни сну мають переважно загальний характер і не враховують особливості гестаційного процесу.

Враховуючи вищезазначене, дисертаційне дослідження Фролова С. В., спрямоване на розробку та клінічне впровадження багаторівневого алгоритму супроводу вагітних з інсомнією на основі комплексного оцінювання мелатонінового статусу та функціонального стану фетоплацентарної системи, є своєчасним, науково обґрунтованим та затребуваним у практичному акушерстві.

### **Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами**

Дисертаційна праця Фролова Сергія Володимировича є безпосереднім фрагментом планової науково-дослідної роботи кафедри акушерства та гінекології № 1 Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л.Шупика «Прогнозування, профілактика і терапія акушерсько-гестаційної патології на основі впровадження інноваційних технологій» (номер державної реєстрації 0122U002407).

### **Новизна дослідження та одержаних результатів.**

Дисертантом на основі комплексного методологічного підходу розроблено концепцію системного негативного впливу гестаційної інсомнії

на стан системи «мати-плацента-плід», яка реалізується через запуск каскаду хронобіологічного десинхронозу, критичного дефіциту епіфізарного мелатоніну та вторинного пригнічення стероїдогенезу плаценти.

Науково та клінічно обґрунтовано діагностичну і прогностичну цінність визначення вмісту 6-сульфатоксимелатоніну (6-COM) у сечі як високочутливого біомаркера гестаційної дезадаптації. Визначено, що рівень 6-сульфатоксимелатоніну (6-COM) у сечі нижче за 18 нг/мг у II триместрі слід розглядати як прямий маркер загрози переривання вагітності та формування хронічної плацентарної недостатності.

Розширено наукові уявлення про вплив хронічного дефіциту сну на ризик розвитку гестаційних ускладнень (пreekлампсії) через активацію гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової осі, що дозволило валідувати шкали PSQI-P та ISI як обов'язковий елемент антенатального моніторингу.

Доведено високу комплаєнтність, безпечність та патогенетичний синергізм поєднання цифрових технологій немедикаментозного сну (CBT-I) із таргетною фармакологічною підтримкою мікронізованим прогестероном для оптимізації перинатальних результатів.

### **Теоретичне та практичне значення результатів дослідження.**

Встановлені автором прямі та зворотні кореляційні зв'язки між сомнологічними індексами та концентрацією плацентарних гормонів поглиблюють розуміння ролі мелатоніну в підтриманні гестаційної домінанти, що формує фундаментальну базу для створення нових прогностичних моделей в акушерстві. Теоретична цінність дисертації полягає у суттєвому збагаченні наукових знань про хронобіологічні механізми регуляції гестаційного періоду. Отримані результати є підґрунтям для зміни парадигми сприйняття інсомнії у вагітних, яку слід розглядати як самостійний нейроендокринний фактор ризику плацентарної дисфункція, а не просто як симптоматичний наслідок анатомічного дискомфорту.

Для закладів охорони здоров'я рекомендовано впровадження адаптованої скринінгової анкети PSQI-P для раннього виявлення прихованих

розладів сну у вагітних у термінах до 12 тижнів та у 28–30 тижнів гестації, розроблено та клінічно апробовано диференційований клінічний алгоритм пренатального супроводу залежно від ступеня інсомнії та рівня мелатонінового статусу пацієнтки.

Запропонований мультимодальний лікувально-профілактичний комплекс (цифрова СВТ-I + мікронізований прогестерон + магнієва терапія) дозволив знизити частоту оперативного розродження шляхом кесаревого розтину в 1,3 рази. Оптимізація антенатального моніторингу забезпечила двократне зниження частоти інтранатального дистресу плода та суттєве покращення адаптаційних показників новонароджених за шкалою Апгар.

Результати практичних розробок інтегровані у клінічну практику КНП КОР «Київський обласний перинатальний центр» та використовуються у навчальних програмах кафедри акушерства і гінекології НУОЗ України імені П. Л. Шупика.

**Ступінь обґрунтованості та достовірності положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.**

Дисертаційна робота виконана на сучасному науково-методичному рівні зі створенням і використанням достатньої бази ретроспективного та клінічного матеріалу за допомогою сучасних клінічних методів дослідження. Дизайн дисертаційної роботи з паралельними досліджуваними групами носив характер відкритого контрольованого дослідження. Об'єм фактичного матеріалу власних досліджень достатній для обґрунтування наукових положень, гіпотез і рекомендацій науково-практичного використання здобутих результатів. Мета і завдання, які поставлені для її досягнення, сформульовані чітко і повністю реалізовані у викладених результатах власних досліджень і висновках.

Наукові положення, висновки, рекомендації, сформульовані в дисертації, отримані на достатньому матеріалі з використанням сучасних інформативних методів дослідження та статистичної обробки отриманих результатів. Дисертантом використано достатній спектр загально-клінічних

досліджень – клініко-анамнестичні, анкетні (анкета-опитувальник PSQI), ультразвукове обстеження вагітних з фетометрією плода, кардіотокографія, визначення рівня основного метаболіту мелатоніну - 6-сульфатоксимелатоніну (6-COM) у сечі для оцінки стану мелатонінового обміну та стабільності циркадних ритмів; визначення рівня прогестерону і плацентарного лактогену у сироватці крові. Основні положення роботи, сформульовані автором дисертації, викладено на підставі аналізу сучасних літературних джерел та результатів власних досліджень.

Дисертант послідовно, логічно виклав отримані результати, підтвердив їх значним обсягом ілюстративного та цифрового матеріалу, який засвідчив достовірність і значущість проведених досліджень. Представлені дані не мають фрагментарного характеру, а логічно інтегровані у диференційований клінічний алгоритм пренатального супроводу залежно від ступеня інсомнії та рівня мелатонінового статусу пацієнтки.

Висновки ґрунтуються на послідовному аналізі отриманих даних та статистичної обробки отриманих результатів, є науково обґрунтованими, відповідають завданням дослідження. Усі наукові положення є цілком обґрунтованими, піддані коректній статистичній обробці та повністю відповідають нормам біоетики.

Запропоновані практичні рекомендації базуються на реальних клінічних спостереженнях і можуть бути відтворені у практиці лікувально-профілактичних закладів різного рівня.

**Рівень виконання поставленого наукового завдання, оволодіння здобувачем методологією наукової діяльності.**

Дисертаційна робота є самостійним завершеним дослідженням. Спільно з науковим керівником було обрано напрямки роботи, сформовані мета і завдання дослідження. Групи спостереження створені адекватно сформульованій меті і завданням відповідно до вимог для коректності статистичної обробки результатів дослідження.

Поставлені завдання повністю вирішені, проаналізовані на сучасному науковому рівні з використанням методів математичного аналізу та статистичної обробки результатів дослідження. Самостійно підібрана здобувачем і проаналізована база наукових публікацій, використано емпіричні дані як первинних, так і вторинних джерел. Клінічні спостереження, аналіз архівної документації, результатів клініко-лабораторних та клініко-інструментальних досліджень проведені здобувачем самостійно. Особисто здобувачем викладено всі розділи дисертаційної роботи та представлено медико-статистичний аналіз отриманих даних. Дисертантом персонально написані розділи дисертаційної роботи, сформульовано висновки та практичні рекомендації, забезпечено впровадження результатів дослідження в практику. У наукових роботах, опублікованих у співавторстві, особистий внесок здобувача складає основний відсоток наукової участі.

Оформлення дисертаційної роботи, формулювання висновків, практичних рекомендацій виконане здобувачем самостійно. Сучасний методичний рівень роботи, відповідність вибірки критеріям репрезентативності, інформативність використаних методів дослідження та адекватність статистичного аналізу дозволяють вважати результати дослідження, наукові положення, висновки й рекомендації вірогідними та науково обґрунтованими.

Дисертація Фролова С. В. свідчить про високу методологічну зрілість та сформованість здобувача як самостійного науковця, який повністю володіє сучасними інструментами клінічного пошуку. Усі поставлені завдання реалізовані послідовно, логічно та у повній відповідності до принципів доказової медицини.

#### **Оцінка змісту дисертації, її завершеності в цілому.**

Рукопис дисертації Фролова С. В. є завершеною, самостійно виконаною науковою працею, що вирішує актуальне науково-практичне завдання сучасного акушерства. Дисертаційна робота за обсягом і змістом

відповідає вимогам, що висуваються до дисертацій на здобуття ступеня доктора філософії, побудована за традиційною схемою, викладена на 159 сторінках (з яких 107 сторінок складає основний текст) і включає анотацію, вступ, аналітичний огляд наукової літератури, опис матеріалів та методів, 4 розділи власних досліджень, аналітичне узагальнення, висновки, практичні рекомендації та додатки. Робота належним чином ілюстрована 22 таблицями, що полегшує сприйняття цифрового матеріалу. Бібліографічний покажчик містить 230 першоджерел (2 - кирилицею, 228 - латиною), що підтверджує глибокий аналіз світового наукового простору. Оформлення роботи виконане належним чином, українська мова викладення – грамотна та науково виважена.

В анотаціях, які подані українською та англійською мовами, коротко відображені основні положення дисертаційної роботи. У вступі аргументовано актуальність обраної теми, сформульовано меті і завдання дослідження.

Розділ перший містить аналіз світових та вітчизняних даних щодо патогенезу інсомнії під час вагітності, ролі нейромедіаторних систем (ГАМК-і глутаматергічних) та впливу десинхронозу на перинатальні результати, що формує солідне теоретичне підґрунтя роботи.

У другому розділі дисертант представляє дизайн проспективного та ретроспективного етапів дослідження, використані методи дослідження, що визначає методологічний рівень дослідження.

Третій розділ презентує результати ретроспективного аналізу 430 карт розродження. Дослідженням доведено, що наявність некоригованої інсомнії підвищує частоту загрози передчасних пологів у 3,5 рази, а прееклампсії - до 14,5 % (проти 4,2 % у контрольній). Провідними чинниками ризику інсомнії визначено вік > 35 років та ІМТ > 40 кг/м<sup>2</sup>.

У четвертому розділі автор представляє результати проспективного клініко-лабораторного спостереження, у яке було залучено 82 вагітні пацієнтки з маніфестними проявами інсомнії та 70 соматично здорових жінок

із фізіологічним патерном сну. Автор переконливо детермінує глибокі хроноендокринологічні зсуви у пацієток із розладами сну, що виражалися у достовірному падінні екскреції основного метаболіту мелатоніну (6-COM) у сечі до  $16,8 \pm 1,4$  нг/мг порівняно з  $31,2 \pm 1,9$  нг/мг у групі контролю ( $p < 0,05$ ); доводить, що цей стан безпосередньо корелює із вторинним дефіцитом сироваткового прогестерону та плацентарного лактогену, що є переконливим доказом формування плацентарної дисфункції під впливом хронічної деривації сну.

П'ятий розділ містить детальне обґрунтування та покроковий опис структури авторського лікувально-профілактичного комплексу, спрямованого на патогенетичну реституцію циркадної стабільності. Інноваційність підходу полягає в інтеграції немедикаментозної програми - цифрової когнітивно-поведінкової терапії інсомнії (CBT-I) через адаптований мобільний застосунок Sleepio for Pregnancy - у поєднанні з диференційованою медикаментозною підтримкою (екзогенний мікронізований прогестерон у дозі 400 мг/добу та нейропротекторні препарати магнію з вітаміном B6). Запропоновано цілісну клінічну блок-схему пренатального супроводу вагітних.

Розділ 6-й присвячений ретельному аналізу клінічної та профілактичної ефективності запропонованої тактики. Представлені дані свідчать про достовірне досягнення повної сомнологічної стабілізації у 86,3 % вагітних основної групи ( $p < 0,05$ ). Завдяки синергічній дії комплексу вдалося досягти достовірного зниження частоти загрози передчасних пологів у 3,5 раза, а також оптимізувати пренатальні результати, що виразилося у зниженні частоти абдомінального розродження шляхом кесаревого розтину до 21,1 % у підгрупі комбінованого менеджменту порівняно з 40 % у групах, де застосовувалися ізольовані методи монотерапії ( $p < 0,05$ ).

Розділ Обговорення та аналіз результатів дослідження презентує наукову дискусію, у якій здобувач проводить крос-аналіз власних даних із результатами сучасних світових сомнологічних та акушерських досліджень.

Автор логічно узагальнює отримані закономірності, доводячи, що сформульовані висновки та розроблені практичні рекомендації повністю впливають із фактичного матеріалу та мають високу наукову доказовість.

Висновки повністю відповідають поставленим завданням, логічно і послідовно відображають отримані результати.

Практичні рекомендації мають чітку практичну спрямованість та можуть бути використані у роботі профільних фахівців.

**Повнота викладу основних результатів дисертації в опублікованих працях, апробація результатів дисертаційної роботи.**

Отримані результати дисертаційної роботи відображені у 5 статтях, із яких дві статті у фахових наукових виданнях України, що індексується у наукометричній базі даних Scopus. Результати пройшли публічну апробацію на науково-практичних конференціях, на міжнародній платформі для молодих вчених Young Science 6.0.

**Дані про відсутність текстових запозичень та відсутності (наявності) порушень академічної доброчесності.**

За результатами перевірки та аналізу матеріалів дисертаційної роботи Фролова Сергія Володимировича не було виявлено ознак академічного плагіату, самоплагіату, фабрикації, фальсифікації. У ході аналізу роботи не було виявлено часткового або повного оприлюднення здобувачем наукових результатів, отриманих іншими особами, як результатів власного дослідження. Ідеї та тексти інших дослідників використані з обов'язковим і коректним посиланням на першоджерела з дотриманням бібліографічних стандартів.

**Завершеність дисертаційної роботи та зауваження щодо її змісту та оформлення.**

Дисертаційна робота являє собою завершене наукове дослідження, в якому чітко зазначена мета і завдання, вірно обрано методологічні основи їх реалізації, витримана послідовність наукового пошуку з наступним

порівняльним аналізом даних, виявлено закономірності та сформульовані науково-практичні положення, які слід вважати достовірними.

Принципових зауважень щодо оформлення і змісту дисертаційної роботи немає. В процесі рецензування виявлені поодинокі граматичні, стилістичні та пунктуаційні огріхи; що в цілому не впливає на позитивну оцінку дисертаційної роботи та не знижують наукової цінності як проведеного дослідження, так і висновків, практичних рекомендацій.

У порядку наукової дискусії прошу дисертанта відповісти на наступні питання:

1. Чи є особливості в реалізації запропонованого Вами алгоритму сомнологічної корекції у вагітних із ожирінням I-II ступеня, які складають значну частину пацієнток реальної акушерської практики?

2. Чи оцінювали Ви динаміку сомнологічних показників пацієнток у післяпологовому періоді, і чи потребують жінки з тяжкою інсомнією під час вагітності пролонгованого спостереження?

## **ВИСНОВОК ЩОДО ВІДПОВІДНОСТІ ДИСЕРТАЦІЇ ВСТАНОВЛЕНИМ ВИМОГАМ**

Дисертаційна робота Фролова Сергія Володимировича «Профілактика та терапія перинатальних ускладнень у вагітних з порушеннями сну», виконана під керівництвом доктора медичних наук, професора кафедри акушерства і гінекології Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика Голяновського Олега Володимировича, є завершеним самостійним науковим дослідженням, що містить нові науково обґрунтовані дані, які мають суттєве теоретичне і практичне значення та в сукупності вирішують актуальне науково-практичне завдання сучасних акушерства та гінекології – зниження материнської та перинатальної захворюваності шляхом оптимізації пренатального супроводу вагітних із клінічною інсомнією.

За актуальністю теми дослідження, методичним рівнем та обсягом досліджень, науковою новизною, теоретичною та практичною значимістю отриманих результатів дисертаційна робота Фролова Сергія Володимировича «Профілактика та терапія перинатальних ускладнень у вагітних з порушеннями сну» повністю відповідає вимогам п.п. 6, 7, 8 «Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти», затвердженого Постановами Кабінету Міністрів України № 44 від 12 січня 2022 р. та №502 від 19 травня 2023 р. та вимогам до оформлення дисертації, затверджених наказом МОН України №40 від 12 січня 2017 р. (редакція від 12.07.2019 р.), а її автор, Фролов Сергій Володимирович, заслуговує на присудження ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина» в галузі знань 22 «Охорона здоров'я».

#### Офіційний опонент

Доктор медичних наук, професорка,  
професорка кафедри акушерства,  
гінекології та репродуктивної  
медицини ДНТ Львівський національний  
медичний університет  
імені Данила Галицького МОЗ України



**Віра Пирогова**

**Підпис д.мед.н., професорки Пирогової Віри засвідчую.**

Вчений секретар  
ДНТ «Львівський національний  
медичний університет імені  
Данила Галицького» МОЗ України




**Світлана ЯГЕЛО**