

РЕЦЕНЗІЯ

офіційного рецензента, к. мед. наук, доцента,
доцента закладу вищої освіти кафедри нервових хвороб
Полтавського державного медичного університету МОЗ України

Гринь Катерини Вікторівни

на дисертаційну роботу Животовської Анастасії Ігорівни

«КЛІНІКО-ДИНАМІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ТРИВОЖНИХ РОЗЛАДІВ З
ДИССОМНІЧНИМИ ПОРУШЕННЯМИ (ХРОНОБІОЛОГІЧНІ, ГЕНЕТИЧНІ
ТА ЛІКУВАЛЬНО-РЕАБІЛІТАЦІЙНІ АСПЕКТИ)»,

представлену до захисту у разову спеціалізовану вчену раду Полтавського
державного медичного університету, що утворена згідно наказу ректора № 60
від 07 лютого 2025 року для розгляду на здобуття ступеня доктора філософії
в галузі знань – 22 Охорона здоров'я, за спеціальністю 222 – Медицина

Актуальність теми дисертації.

Тривожні розлади є найпоширенішими у світі розладами психічного здоров'я, розповсюдженість яких за останні два десятиліття збільшилася на 50%. Тривожні розлади проявляються симптомами надмірного занепокоєння, тривожного роздумування, страхами, що не відповідають реальній загрозі та поведінкою уникнення. Вони часто є хронічними та значно погіршують якість життя та функціонування пацієнтів. Варто відзначити тісний зв'язок тривоги та порушень сну, які виникають у близько 45-75% пацієнтів із тривогою, та їх двосторонній зв'язок, який відзначають більшість сучасних досліджень.

Порушення сну відіграють значну роль у розвитку та підтриманні тривожних розладів. Безсоння характеризується емоційним гіперзбудженням, що приводить до труднощів у засинання та підтримці безперервного процесу сну. Нестабільність фази швидкого сну та порушення регуляції емоційної пам'яті протягом ночі утруднюють адаптацію до емоційного стресу. Це збільшує стресову реактивність, посилює румінації та когнітивні порушення

протягом дня, підвищує емоційне збудження, що в свою чергу впливає на процес сну та циркадну фізіологію, утворюючи патологічний цикл хвороби.

Одним із значимих предикторів порушень сну було визначено хронотип. Його внутрішній механізм включає взаємодію між ендogenousним циркадним годинником, що регулюється на молекулярному рівні, та гомеостатичним процесом сну. Хоча хронотип може змінюватися під впливом задавачів ритму різної сили, він є настільки стійким, що повертається до початкового стану після припинення впливу світлових подразників.

Сучасні дослідження показують, що особи з вечірнім хронотипом мають вищу латентність сну, меншу тривалість сну та більш пізній початок сну. Це впливає на загальну якість сну, яка у осіб із вечірнім хронобіологічним типом є нижчою, в той час як ранковий хронотип є захисним фактором кращої якості сну. Стабільність біологічних ритмів, що відображаються в процесі сну, є важливим фактором психічного і фізичного благополуччя людини, тому в даний час актуальною є розробка нових ефективних методів лікування пацієнтів з тривожними розладами та порушеннями сну.

Мета дослідження – на підставі результатів комплексного клініко-анамнестичного, клініко-психопатологічного, психодіагностичного, хронобіологічного та молекулярно-генетичного дослідження виявити прогностичні фактори ризику розвитку порушень сну при тривожних розладах та оптимізувати комплекс лікувально-реабілітаційних заходів для пацієнтів з тривожними розладами та диссомнічними порушеннями.

Зв'язок теми дисертації з державними і галузевими науковими програмами. Дисертаційна робота Животовської А.І. є фрагментом ініціативної науково-дослідницької роботи кафедри психіатрії, наркології та медичної психології Полтавського державного медичного університету «Клініко-психопатологічні та параклінічні дослідження і оптимізація лікувально-реабілітаційних заходів при основних формах психічної патології та коморбідних розладах», номер державної реєстрації: 0121U108235; та науково-дослідницької роботи Полтавського державного медичного

університету Вивчення патогенетичної ролі циркадіанного молекулярного годинника в розробку метаболічних захворювань і системного запалення та розробка методики лікування, що скерована на ці процеси», номер державної реєстрації: 0120U101166.

Дисертаційна робота затверджена на засіданні вченої ради медичного факультету №1 Полтавського державного медичного університету (протокол № 3 від 20.10.2021 року).

Ступінь обґрунтованості та достовірності положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації. Завдання дисертації відповідають назві та меті роботи. Для їх виконання автором було застосовано наступні методи дослідження: клініко-анамнестичний, клініко-психопатологічний, психодіагностичний, хронобіологічний та молекулярно-генетичний. Психодіагностичний метод включав застосування наступних шкал: госпітальної шкали тривоги та депресії HADS, шкали тривоги Гамільтона HAM-A, Інтегративного тесту тривожності ITT, шкали психологічного стресу PSM-25, опитувальника психопатологічної симптоматики SCL-90-R, Пітсбурзького індексу якості сну PSQI, індексу тяжкості безсоння ISI, шкали сонливості Епворта ESS, однопунктової шкали якості сну SQS, шкали вираженості втоми FSS, опитувальника MEQ Хорна-Остберга, опитувальника якості життя SF-36 та опитувальника прийняття та дії AAQ-II. Молекулярно-генетичне дослідження включало визначення експресії генів *BMAL1* та *PER2* у біологічних зразках буккального епітелію методом полімеразної ланцюгової реакції в режимі реального часу. Статистична обробка результатів проводилася із використанням методів описової, аналітичної біостатистики та багатовимірного статистичного аналізу, розрахунки проводилися за допомогою сучасних програм статистичного обрахунку. Програма дослідження за дизайном складалася із 3-х етапів.

До дослідження було залучено 126 осіб віком від 21 до 59 років, які проходили обстеження та лікування на базі комунального підприємства

«Обласний заклад з надання психіатричної допомоги Полтавської обласної ради» та кафедри психіатрії, наркології та медичної психології Полтавського державного медичного університету. Всі респонденти були розподілені на дві групи. До основної групи увійшов 91 (72,2%) пацієнт з тривожними розладами невротичного генезу та диссомнічними порушеннями з індексом якості сну за PSQI > 5 балів. В групу порівняння включено 35 (27,8%) осіб з тривожними розладами невротичного генезу без суб'єктивних порушень сну, загальний бал за PSQI ≤ 5 балів.

Практичне значення результатів дослідження полягає в підвищенні якості лікувально-реабілітаційних заходів при тривожних розладах невротичного генезу з диссомнічними порушеннями.

Вагоме значення для підвищення ефективності лікувально-реабілітаційних заходів має визначення основних мішеней та етапності психотерапевтичного процесу. На основі отриманих результатів клініко-анамнестичного, клініко-психопатологічного та психодіагностичного обстеження розроблено комплексну терапію із застосуванням групової психотерапії, що базувалася на інтегрованому підході за протоколами терапії прийняття та відповідальності АСТ та АСТ-I в поєднанні з фармакотерапією, впровадження якої забезпечило підвищення ефективності лікування даного контингенту хворих.

Наукова новизна одержаних результатів.

Вперше визначені клініко-феноменологічні прояви та проведено порівняльний аналіз психопатологічних особливостей пацієнтів з тривожними розладами з порушеннями та без порушень сну.

Встановлено взаємозв'язок порушень сну з клініко-психопатологічними характеристиками при тривожних розладах невротичного генезу.

Вперше проаналізовано провідні чинники, що впливають на якість життя пацієнтів з тривожними розладами та порушеннями сну.

Вперше проведена оцінка хронобіологічних та молекулярно-генетичних факторів у розвитку порушень сну при тривожних розладах.

Встановлено прогностичні фактори ризику розвитку порушень сну при тривожних розладах невротичного генезу.

Набули подальшого розвитку заходи психотерапевтичного супроводу пацієнтів з тривожними розладами та порушеннями сну. Доведено доцільність запропонованої комплексної терапії із застосуванням групової психотерапії прийняття та відповідальності АСТ, що дозволяє створити передумови для оптимізації лікування даного контингенту хворих.

Структура та зміст дисертації.

Дисертація Животовської А.І. є рукописом, представленим на 185 сторінках друкованого тексту та складається із вступу, огляду літератури, розділу про матеріали та методи дослідження, чотирьох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій та додатків. Роботу проілюстровано 30 таблицями та 39 рисунками. Бібліографічний список викладений на 31 сторінці та включає 252 джерела, серед яких 231 – латиницею, 21 – кирилицею.

Анотація подана українською та англійською мовами, коротко відображає основні положення дисертаційної роботи.

Вступ дисертації розкриває її актуальність, визначає мету та завдання, аргументується наукова новизна та практичне значення роботи. Авторкою надано дані щодо впроваджень, апробацію матеріалів дисертації та опублікування результатів у наукових працях.

Розділ 1 «Огляд літератури» включає інформацію щодо сучасного стану проблеми тривожних розладів та порушень сну, їх взаємозв'язку на нейробіологічному та молекулярному рівнях, факторів ризику та діагностики і лікування порушень сну при тривожних розладах. Розділ логічно впорядковано та систематизовано, матеріал базується на сучасних публікаціях. Деталізація інформації, що відноситься до сформульованої теми, доводить ґрунтовний характер роботи дисертантки з літературними першоджерелами. Авторкою чітко підкреслено ті питання, які потребують

подальших досліджень та сприяли розробці мети і завдань дисертаційної роботи.

Розділ 2 «Матеріали та методи дослідження» містить вичерпну інформацію про етапи виконання дослідження, його дизайн та розкриває методологію виконання. Дисертантка використовує сучасні методи дослідження, серед яких: клініко-анамнестичний, клініко-психопатологічний, психодіагностичний та молекулярно-генетичний. Психодіагностичний метод включав використання шкал для оцінки рівня тривоги та стресу, оцінки показників сну, визначення індивідуального хронотипу, оцінки якості життя та рівня психологічної гнучкості. Молекулярно-генетичне дослідження із визначенням експресії генів *BMAL1* та *PER2* (у біологічних зразках буккального епітелію методом полімеразної ланцюгової реакції в режимі реального часу. Статистична обробка результатів дослідження проводилася за допомогою програмних продуктів, призначених для проведення статистичного аналізу.

У **розділі 3** наведено результати аналізу клініко-психопатологічної та патопсихологічної характеристики пацієнтів з тривожними розладами невротичного генезу з диссомнічними порушеннями та без порушень сну. Аналіз кореляційної матриці показав, що при підвищенні рівня тривоги погіршувалася якість сну, збільшувалась тяжкість інсомнії, втоми, денної сонливості і навпаки. Встановлені позитивні взаємозв'язки між індексами психологічного дистресу та показниками якості сну. Визначено суттєве зниження показників якості життя при погіршенні якості сну, збільшенні тяжкості інсомнії, вираженості денної сонливості та рівня втоми. Отримані дані підтверджують, що тривога та порушення сну взаємно впливають на перебіг один одного та погіршують якість життя. Результати цього розділу представлені в 14 таблицях та 19 рисунках. Розділ закінчується висновками, які узагальнюють результати проведених досліджень.

Розділ 4 висвітлює результати досліджень щодо клініко-психопатологічних особливостей тривожних розладів та порушень сну з

урахуванням індивідуального хронотипу. У розділі продемонстровані дані молекулярно-генетичного дослідження. Встановлено значиму відмінність у рівнях експресії циркадного гену *BMAL1* зранку та ввечері у осіб з хорошою якістю сну. Виявлені прямі кореляційні зв'язки середньої сили між рівнем експресії ранкового *BMAL1* та такими показниками якості сну як суб'єктивна якість сну, латентність сну, тривалість сну. Проведений загальний аналіз предикторів порушень сну при тривожних розладах показав, із визначенням найбільш значимих факторів ризику розвитку поганої якості сну. Перевірка точності передбаченої моделі за допомогою ROC-аналізу продемонструвала високий показник прогностичної ефективності. Достатня ілюстративність розділу представлена у вигляді 10 таблиць та 11 рисунків та справляє позитивне враження.

У **Розділі 5** наведено обґрунтування комплексного підходу до терапії пацієнтів з тривожними розладами та диссомнічними порушеннями. Оцінка ефективності запропонованих лікувально-реабілітаційних заходів через 8 тижнів терапії показала зменшення проявів тривоги, покращення загальної та суб'єктивної якості сну, добової дисфункції, латентності сну та зменшення використання снодійних в експериментальній групі порівняно з групою контролю. В експериментальній групі після проведеної терапії також спостерігалися вищі бали компонентів якості життя та вищий рівень психологічної гнучкості. Наведена інформація оптимально структурована, представлений розділ ілюстровано 3 таблицями та 5 рисунками.

У розділі **«Аналіз та узагальнення результатів дослідження»** дисертанткою систематизовано та узагальнено отримані результати. Проведено аналітичне співставлення власних результатів та даних сучасних наукових джерел.

За результатами проведеного дослідження автором сформульовано шість висновків, що відповідають меті та завданням дослідження і повністю відображають основні результати роботи. Практичні рекомендації є науково обґрунтованими, доступними для впровадження, відповідають завданням та

меті роботи та розроблені у відповідності до отриманого фактичного матеріалу.

Повнота викладення матеріалів дисертації в опублікованих працях.

За темою дисертації опубліковано 17 наукових праць, з них 5 статей опубліковані у фахових періодичних виданнях із переліку, затвердженого МОН України, 1 стаття та 1 коротке повідомлення – у журналах, що індексуються у наукометричній базі Scopus, 1 стаття – у журналі, що індексується у наукометричній базі Web of Science та 8 тез у матеріалах науково-практичних конференцій та конгресів.

Дотримання принципів академічної доброчесності.

Полтавський державний медичний університет має внутрішню систему перевірки академічних текстів на наявність запозичень. Академічні тексти перевіряються на основі Положення «Про порядок перевірки в Полтавському державному медичному університеті текстових документів – дисертаційних робіт, звітів за науково-дослідними роботами, наукових публікацій, навчальної літератури, навчально-методичних видань, засобів навчання, кваліфікаційних робіт, письмових робіт здобувачів освіти усіх рівнів на наявність плагіату», що базується на чинному законодавстві України. Публікації та дисертаційна робота Животовської Анастасії Ігорівни «Клініко-динамічні особливості тривожних розладів з диссомнічними порушеннями (хронобіологічні, генетичні та лікувально-реабілітаційні аспекти)» не містить виявлених текстових та інших запозичень.

Недоліки дисертації щодо змісту і оформлення.

Дисертаційна робота Животовської Анастасії Ігорівни є завершеною науковою працею та заслуговує позитивної оцінки. В роботі наявні нечисельні орфографічні помилки, а також деяка перевантаженість таблиць цифровим матеріалом. Проте принципових зауважень, щодо оформлення дисертації, викладення результатів дослідження та їх аналізу немає.

Під час рецензування виникли певні запитання до дисертанта:

1. Чому, на Вашу думку, в остаточну прогностичну модель увійшла приналежність до ранкового хронотипу?
2. Як Ви можете пояснити, відповідно до вашої прогностичної моделі, чому ризик розвитку поганої якості сну знижується при збільшенні тривалості захворювання?

Висновок.

Дисертаційна робота Животовської Анастасії Ігорівни «Клініко-динамічні особливості тривожних розладів з диссомнічними порушеннями (хронобіологічні, генетичні та лікувально-реабілітаційні аспекти)» є завершеною працею, у якій отримані нові науково обґрунтовані теоретичні і практичні результати, що в сукупності вирішують наукове завдання в медицині, яке полягає в оптимізації лікувально-реабілітаційних заходів пацієнтів з тривожними розладами та порушеннями сну. За актуальністю теми, методичним рівнем виконання, новизною і практичним значенням отриманих результатів, обґрунтованістю наукових положень і висновків, їх достовірністю та повнотою викладу в опублікованих працях, дисертаційна робота в цілому відповідає вимогам до дисертацій, затверджених наказом Міністерства освіти і науки України № 40 від 12.01.2017 року та положенню Постанови Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 р. № 44 «Про затвердження Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії». Дисертантка Животовська А.І. заслуговує на присудження ступеня доктора філософії з галузі знань 22 - Охорона здоров'я за спеціальністю 222-Медицина.

Офіційний рецензент

доцент закладу вищої освіти
кафедри нервових хвороб ПДМУ
к. мед. наук, доцент

Катерина ГРИНЬ

