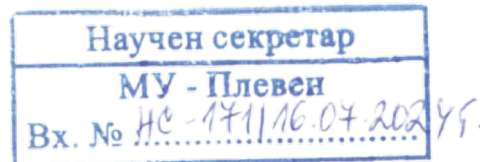


До
Председателя на Научно жури,
определено със Заповед
№ Р1432 /28.05.2024
на Ректора на МУ-Плевен



РЕЦЕНЗИЯ

на дисертационен труд за присъждане на ОНС „доктор“

От доц. д-р Петя Петрова Чавеева, д.м.
САГБАЛ “Д-р Щерев”,
Медицински Университет - Плевен,
Вътрешен член на Научно жури

Относно: дисертационен труд за придобиване на образователната и научна степен „доктор“ на тема: „Състав и характеристика на ендометриалния микробиом при повтарящи се репродуктивни неуспехи“, назначено със заповед на Ректора на МУ-Плевен № Р1432 /28.05.2024г.

Професионално направление: 7.1. „Медицина“; Област на висше образование: 7. „Здравеопазване и спорт“

Докторска програма: „Акушерство и гинекология“

Автор: д-р Татяна Трендафилова Бодурска-Петкова

Форма на докторантурата: самостоятелна подготовка

Катедра: „Акушерство и гинекология“ на МУ-Пловдив. **Тема:** „Състав и характеристика на ендометриалния микробиом при повтарящи се репродуктивни неуспехи“

Научни ръководители:

Доц. Д-р Тихомир Панков Тотев, д.м.

Доц. Д-р Емилияна Илиева Конова, д.м.

I. Общо представяне на процедурата

Настоящата рецензия е изготвена в съответствие с изискванията на Правилника за устройството и дейността на МУ-Плевен и със Закона за развитие на академичния състав в Република България.

Представеният от докторантката академичен комплект материали е в съответствие с Регламент за придобиване на ОНС „доктор“.

II. Кратки биографични данни за автора

Д-р **Татяна Трендафилова Бодурска-Петкова** е родена през 1980 г. в гр. Гоце Делчев. През 2003г. се дипломира със специалност „медицина“ в МУ - София.

От 2007-2019г. е назначена към Отделение по Акушерство на УМБАЛ „Д-р Георги Странски“ Плевен.

От 2012г. придобива клинична специалност „Акушерство, гинекология“ в Медицински университет- Плевен.

От 2012г. до момента работи към „МЦ КИРМ“ Плевен като специалист по Акушерство и гинекология и асистирана репродукция.

Членства в научни дружества и съсловни организации.

III. Общо представяне по процедурата на дисертационния труд

Представеният научен труд е написан на 181 страници, от които увод - 7 страници, литературен обзор – 71 страници, методика на научното проучване с цел и задачи – 10 страници, резултати, собствени проучвания и дискусия – 53 страници, заключение и изводи – 3 страници, приноси – 1 страница, публикации във връзка с дисертационния труд – 1 страница, приложения – 1 страница. Онагледен с 45 фигури и 6 таблици.

Библиографската справка е на 36 страници и включва 267 заглавия.

Литературната справка е проведена в синхрон с най-актуалните научни трудове засягащи проблема на дисертационния труд, което подчертава актуалността и разбирането на проблема от дисертанта. Приложени са лични публикации, участия в научноизследователски проекти и презентации на конгреси, свързани с дисертацията.

IV. Актуалност и значимост на темата

Дисертационният труд представя тема, която засяга актуален проблем за разбиране на взаимовръзката между микробиома в ендометриума и най-честите неуспехи за репродукция: повтарящи се имплантационни неуспехи (RIF) и повтарящи се спонтанни аборти (RPL). ДНК секвениращите технологии в последните 20 години поставят основите на нов раздел в генетично-лабораторните изследвания на микробиома на различни телесни кухини, метагеномика, което дава предимства на нов подход и разбиране на редица клинично значими проблеми.

Дисертационният труд показва резултати от ретроспективно проучване в части с проспективен характер на голяма група пациенти: 103 пациентки (51,8%) RIF (група 1) и 96 пациентки (48,2%) с RPL (група 2) преминали ендометриална биопсия.

V. Структура на дисертационния труд

Литературен обзор

Литературният обзор е проведен адекватно с цел засягане на известните по темата проблеми с включване на научни публикации с висок индекс на цитиране, отразяващи важността на тяхното добро познаване. Съвременните разбирания за етиология, патогенеза и геномно секвениране според водещи колективи, разработващи ин виво опити за микробиома са разгледани подробно и е подчертан техният принос или недостатък за отговор на въпроса за RLP/RIF. Предвид засиления научен интерес за изследване на микробиома на ендометрума се подчертава нуждата от допълнителни научни изследвания в тази област.

Материали и методи.

Дисертанта прилага хирургичен метод за извличане на пробата чрез биопсия на ендометриума и метод на секвениране чрез PCR амплификация на таргетни ДНК последователности по установен протокол на работа. Допълнителни методи за анализ на данните са графични и статистически.

Цел и задачи. Целта е формулирана на базата на добро познаване на литературата и поставените 6 задачи са анализ на базата на проведено проучване в периода октомври 2019 – ноември 2022 година.

Резултати и обсъждане

Установено е, че наличието на лактобацили е нарушено в групата на повтарящи се репродуктивни неуспехи в 76.4% от изследваните пациенти и в 62.5% от пациентите с повтарящи се спонтанни аборти без статистическа разлика между двете групи.

Възрастовият показател в анализирания кохорта пациенти показва, че най-висок е процентът на липсващи лактобацили във възрастта 41-45 г., 66,67%, а най-нисък във възрастта 26-30 г. – 48,57%. Тази група на млади пациентки е с най-висок процент на лактобацилус – доминиран микробиом -34,29%, сравнен с групата 41-45 г. – 13,89%.

Дефинирани са четири типа ендометриален микробиом съобразно актуалните опити за класифицирането му. От анализиранияте пациенти 37.2% показват силно нарушен микробиом, а 22.6% нормален. В група 1 (RIF) има 50,9% нарушен микробиом – силно и умерено нарушен, а в група 2 (RPL) такива са налице в 54,1% без

статистическа разлика между двете групи. Поставя се дискусия за т.нар. микробни транспланти, актуален въпрос за нови проспективни проучвания.

Установени са най-много (116 или 58,3%) от Fungi Candida spp., следвани от ОАНМ Atopobium vaginae с 30,7% и ОАНМ Mobiluncus spp., а Plus Corynebacterium spp. с 22,1%. В групата RIF доминират ОАНМ Megasphaera spp. plus Veillonella spp. plus Dialister spp., а в RPL останалите две групи. Дисертантата излага в резултатите, че няма сигнификантен дисбиотичен микроорганизъм, статистически отговорен за RIF/RLP.

Забележително е, че дисертанта предлага унифициран протокол за изследване на ендометриалния микробиом, изпитан в българската популация, което показва иновативност и продължение на научния интерес за последващи проучвания.

Изводи

Всички резултати са подробно представени и анализирани за всяка от поставените задачи поотделно. Резултатите са обобщени в таблици и графики, които автоматично правят достоверни направените от автора изводи.

Приносите са обединени от дисертанта в две групи: оригинален и потвърдителен характер. Направените заключения, изводи и приноси логично следват резултатите от прецизно проведените изследвания и несъмнено са значими за съвременната изследователска и клинична практика.

VI. Автореферат

Авторефератът отговаря напълно на съдържанието на дисертационния труд и е разработен съобразно възприетите у нас академични изисквания. Представен е списък с 3 публикации в чуждестранни списания, при 2 от които е първи автор, а 1 от тях са в списание с импакт-фактор.

Докторантката има участия в научни форуми във връзка с дисертацията. Представените публикации и участия покриват изискванията.

VII. Критични бележки

Нямам критични бележки

VIII. Заключение

Дисертационният труд, с който се запознах показва, че докторанта д-р Татяна Трендафилова Бодурска-Петкова притежава задълбочени теоретични, изследователски, клинични познания и професионални умения. Дисертационната работа съдържа научни и приложни резултати, които представляват оригинален принос в науката и отговарят на изискванията на Закона за развитие на академичния състав в Република България, Правилника за прилагане на ЗРАСРБ и Правилника на

МУ - Плевен. Изложеното до тук ми дава довод убедено да подкрепя д-р Татяна Трендафилова Бодурска-Петкова, като считам, че има пълно основание да му бъде присъдена образователна и научна степен 'доктор', както и да препоръчам на уважаемите членове на научното жури да гласуват положително за това решение.

4.07.2024г.

На основание чл. 59 от ЗЗЛД

Доц. д-р Петя Чавеева, д.м.

To The Chairman of the Scientific Jury
№ P1432 /28.05.2024
of the Rector of MU- Pleven

Review

Dissertation for the award of the "Ph.D." title
From Assoc. Prof. Dr. Petya Petrova Chaveeva , Ph.D.
SAGBAL “ Dr Shterev hospital”
Medical university - Pleven,

internal member of the Scientific Jury, appointed by order of the Rector of MU-Pleven
№1432/28.05.2024

Doctoral program: dissertation work for the acquisition of the educational and scientific degree "doctor" on the topic: "Composition and characteristics of the endometrial microbiome in repeated reproductive failures", appointed by order of the Rector of the MU-Pleven No. P1432 /28.05.2024.

Professional management: 7.1. "Medicine"; Field of higher education: 7. "Health and sports"

Doctoral program: "Obstetrics and gynecology"

Author: Dr. Tatiana Trendafilova Bodurska-Petkova

Form of doctoral study: independent preparation

Department: "Obstetrics and Gynecology" of MU-Plovdiv. Topic: "Composition and characterization of the endometrial microbiome in recurrent reproductive failure"

Scientific supervisors:

Assoc. Dr. Tihomir Pankov Totev, MD

Assoc. Dr. Emiliana Ilieva Konova, d.m.

I. General presentation of the procedure

This statement has been prepared in accordance with the requirements of the Regulations for the structure and activity of the MU-Pleven and the Law on the Development of the Academic Staff in the Republic of Bulgaria.

The academic set of materials presented by the doctoral student is in accordance with the Regulations for the acquisition of the Doctoral National Academy of Sciences.

II. Brief biographical data about the author

Dr. Tatiana Trendafilova Bodurska-Petkova was born in 1980 in Gotse Delchev. In 2003 graduated with a degree in "medicine" at the University of Sofia - Sofia.

From 2007-2019 was assigned to the Department of Obstetrics at the "Dr. Georgi Stranski" UMBAL Pleven.

Since 2012 acquired a clinical specialty "Obstetrics, gynecology" at the Medical University - Pleven.

Since 2012 until now, he works at "MC KIRM" Pleven as a specialist in Obstetrics and Gynecology and Assisted Reproduction.

Memberships in scientific societies and professional organizations.

III. General presentation on the procedure of the dissertation work

The literature reference was conducted in sync with the most current scientific works concerning the problem of the dissertation work, which emphasizes the relevance and understanding of the problem by the dissertation student. Attached are personal publications, participation in research projects, and conference presentations related to the dissertation.

IV. Relevance and importance of the topic.

The dissertation presents a topic that addresses a current issue in understanding the relationship between the endometrial microbiome and the most common reproductive failures: recurrent implantation failures (RIF) and recurrent miscarriages (RPL). DNA sequencing technologies in the last 20 years have laid the foundations of a new section in the genetic-laboratory studies of the microbiome of various body cavities, metagenomics, which gives advantages of a new approach and understanding of a number of clinically relevant problems. The dissertation presents the results of a retrospective study in parts of a prospective nature of a large group of patients: 103 patients (51.8%) RIF (group 1) and 96 patients (48.2%) with RPL (group 2) who underwent endometrial biopsy.

V. Structure of the dissertation

Literature review

The literature review was conducted adequately in order to address the known problems of the subject by including scientific publications with a high citation index, reflecting the importance of their good knowledge. Current understanding of etiology, pathogenesis, and genome sequencing according to leading groups developing in vivo microbiome assays are reviewed in detail and their contribution, or lack thereof, to answering the RLP/RIF question is highlighted. Given the increased scientific interest in studying the endometrial microbiome, the need for further research in this area is highlighted.

Materials and methods.

The dissertation applies a surgical method for extracting the sample by biopsy of the endometrium and a sequencing method by PCR amplification of target DNA sequences according to an established work protocol. Additional methods of data analysis are graphical and statistical.

Purpose and tasks. The goal is formulated on the basis of a good knowledge of the literature and the 6 tasks set are an analysis based on a study conducted in the period October 2019 - November 2022.

Results and discussion

It was found that the presence of lactobacilli was disturbed in the group of repeated reproductive failures in 76.4% of the studied patients and in 62.5% of the patients with repeated spontaneous abortions without statistical difference between the two groups.

The age index in the analyzed cohort of patients shows that the most the percentage of missing lactobacilli is high at the age of 41-45, 66.67%, and the lowest at the age of 26-30 – 48.57%. This group of young patients has the highest percentage of lactobacillus - dominated microbiome -34.29%, compared to the group 41-45 years old - 13.89%. Four types of endometrial microbiome have been defined according to current attempts to classify it. Of the analyzed patients, 37.2% showed a highly disturbed microbiome, and 22.6% a normal one. In group 1 (RIF) there is 50.9% disturbed microbiome - strongly and moderately disturbed, and in group 2 (RPL) such are present in 54.1% with no statistical difference between the two groups. There is a discussion about the so-called microbial transplants, a topical issue for new prospective studies.

The most (116 or 58.3%) of Fungi *Candida* spp. were found, followed by OAHM *Atopobium vaginae* with 30.7% and OAHM *Mobiluncus* spp., and Plus *Corynebacterium* spp. with 22.1%. The RIF group is dominated by OAHM *Megasphaera* spp. plus *Veillonella* spp. plus *Dialister* spp., and in RPL the remaining two groups. The dissertation states in the results that there is no significant dysbiotic microorganism statistically responsible for RIF/RPL.

It is noteworthy that the dissertation offers a unified protocol for the study of the endometrial microbiome tested in the Bulgarian population, indicating innovation and continuing scientific interest for further studies.

Conclusions

All results are presented in detail and analyzed for each of the set tasks separately. The results are summarized in tables and graphs, which automatically make the author's conclusions credible.

Contributions are united by the dissertation in two groups: original and confirmatory. The conclusions, conclusions and contributions made logically follow the results from precisely conducted studies and are undoubtedly relevant to modern research and clinical practice.

VI. Abstract

The abstract fully corresponds to the content of the dissertation work and was developed in accordance with the academic requirements adopted in our country. A list of 3 publications in foreign journals is presented, 2 of which are the first author, and 1 of which is in a journal with an impact factor.

The doctoral student participates in scientific forums in connection with the dissertation. Submitted publications and participations meet the requirements.

VII. Critical notes

I have no critical comments on the research conducted and the materials presented.

VIII. Conclusion

The dissertation work that I have seen shows that the doctoral student Dr. Tatiana Trendafilova Bodurska-Petkova possesses in-depth theoretical, research, clinical knowledge and professional skills. The dissertation work contains scientific and applied results that represent an original contribution to science and meet the requirements of the Law on the Development of the Academic Staff in the Republic of Bulgaria, the Regulations for the Implementation of the National Academy of Social Sciences and Humanities and the Regulations of MU - Pleven. What has been presented so far gives me a reason to firmly support Dr. Tatiana Trendafilova Bodurska-Petkova, considering that there is full reason to award him the educational and scientific degree "doctor", as well as to recommend to the respected members of the scientific jury to vote positively for this decision.

04.07.2024

На основание чл. 59 от ЗЗЛД
Assoc. Prof. Petya Chaveeva, MD