

До Научния секретар на МУ - Плевен

СТАНОВИЩЕ

от Доц. Д-р Никола Калинов Поповски, д.м.

Доцент към Катедра „Акушерство и гинекология“, Факултет „Медицина“, Медицински университет – Плевен, член на Научно жури, определено със заповед на Ректора на МУ – Плевен №1432/28.05.2024г. на основание на Решение на АС (Протокол №35/27.05.2024г.)

Относно: дисертационен труд на тема

„Състав и характеристика на ендометриалния микробиом при повтарящи се репродуктивни неуспехи“

За присъждане на образователна и научна степен „Доктор“

Област на висше образование: 7. Здравеопазване и спорт,

Професионално направление: 7.1. Медицина, научна специалност „Акушерство и гинекология“

на д-р Татяна Трендафилова Бодурска-Петкова

докторант към Катедра „Акушерство и гинекология“, Факултет Медицина, МУ – Плевен

Научни ръководители:

Доц. Д-р Тихомир Панков Тотев, д.м.

Доц. Д-р Емилияна Илиева Конова, д.м.

Автобиографични данни

Д-р Татяна Трендафилова Бодурска-Петкова е родена на 15.02.1980г. През 1997г. завършва средното си образование в ПМГ „Яне Сандански“ – гр. Гоце Делчев. През 2003г. завършва МУ – София, а през 2012г. придобива специалност по Акушерство и гинекология в МУ – Плевен. От декември 2007г. до септември 2019г. е асистент в Катедра „Акушерство и гинекология“ на МУ – Плевен. От 2012г. до момента е лекар-АГ в МЦ „КИРМ“ – гр. Плевен.

Провела е редица курсове по специалността в областта на пренаталната диагностика и репродуктивната медицина. Владее английски език. Член е на БЛС, БДАГ, БАУАГ.

Дисертационният труд на д-р Татяна Бодурска-Петкова обхваща актуален и социално-значим проблем, касаещ ендометриалния микробиом при жени с повтарящи се репродуктивни неуспехи. Този факт се подкрепя от следните твърдения:

Инфертилитетът засяга между 8 и 12% от двойките в репродуктивна възраст. Остава въпросът за повтарящите се ранни загуби на бременност въпреки редица проведени проучвания по темата до момента. Ендометриалният микробиом е предмет на дебати в областта на репродуктивната медицина. Към момента липсват достатъчно изследвания със заключение за влиянието му върху успеха на асистираната репродукция. Ендометриалният микробиом повлиява имплантацията, ранното ембрионално развитие, настъпването на ранни спонтанни аборти, както и развитието на късни акушерски усложнения като преждевременно раждане, прееклампсия, хориоамнионит.

От направения литературен обзор става ясно, че д-р Бодурска-Петкова задълбочено се е запознала с научната литература по темата, като в края на обзора стига до следните обобщения:

1. Маточната кухина не е стерилна среда. Микробиомът на горния и долния генитален тракт се различават по състав и количество. Въпреки всички налични данни все още липсва становище какво представлява здравия ендометриален микробиом. В горния генитален тракт е все още несигурно какъв е ефекта на вагиналния микробиот и рН и върху здравния статус, отделно как вагиналния микробиот повлиява рН на ендометриума.
2. Толерансът към ембрионалните антигени от страна на имунната система позволява развитието на трофобластна инвазия и съдово ремоделиране по време на имплантацията и ранните етапи на бременността.
3. Маточните НК клетки и лимфоцити при наличие на ендометриални патогенни микроби са в значимо намален процент. Тези клетки са ключови регулатори на имунната система и тяхното намаляване и изчерпване може да допринесе за имплантационни неуспехи и спонтанни аборти.

4. Физиологичните промени в хормоналните нива в рамките на менструалния цикъл действат като регулатор на физиологичния ендометриален микробиом.
5. Получаването на ендометриални проби е инвазивен метод на диагностика, чиято цел е да се избегне контаминация от влагалището и маточната шийка.
6. Микробиомът може да бъде анализиран чрез две основни техники – културелно изследване и секвениращи технологии.

Тези изводи аргументират основните цел и задачи на проучването на д-р Бодурска-Петкова.

Структура на дисертационния труд

Настоящият дисертационен труд е в обем 181 страници, разпределени както следва: Увод – 2 стр, Литературен обзор – 71 стр, Цел и задачи – 1 стр, Материал и методи – 9 стр, Собствени резултати – 50 стр, Заключение и изводи – 3 стр, Приноси – 2 стр, Библиография - 37стр. Научният труд е онагледен с 45 фигури и 6 таблици. Използвани са 267 литературни източника. Дисертационният труд е правилно структуриран. Целта и задачите са ясно формулирани, което е предпоставка за качествена работа и получаване на адекватни резултати.

Изследвани са 199 жени с повтарящи се репродуктивни неуспехи, диагностицирани, лекувани и проследени в МЦ „КИРМ“ – гр. Плевен за периода м. октомври 2019г. – м. ноември 2022г. Използвани са следните методи: хирургичен метод (ендометриална биопсия), молекулярно-диагностичен метод (REAL-TIME PCR) и статистически методи.

Изводи от проучването:

- Маточната кухина не е стерилна среда.
- При пациентки с повтарящи се репродуктивни неуспехи има висок процент на липсващи лактобацили.
- Повтарящите се репродуктивни неуспехи се асоциират с бактериална дисбиоза.
- Разработен е протокол за изследване и последващо персонализирано етиологично лечение в случаите на патологични резултати, което дава допълнителна възможност за ограничаване употребата на антибиотици и развитие на антибиотична резистентност.

Изводите, направени в края на дисертационния труд, следват логически резултатите от поставените задачи.

Д-р Бодурска-Петкова участва в един научен проект на МУ – Плевен. По темата на дисертацията д-р Бодурска-Петкова има 3 научни публикации. Посочени са и участия в 6 научни форуми в България и 1 научен форум в чужбина.

Заклучение:

Дисертационният труд на тема „Състав и характеристика на ендометриалния микробиом при повтарящи се репродуктивни неуспехи“ с автор д-р Татяна Трендафилова Бодурска-Петкова е оригинална, актуална и задълбочена научна разработка в областта на асистираната репродукция. Трудът отговаря на изискванията за ЗРАСРБ и Правилника за неговото приложение на МУ-Плевен. Комплексната оценка на така представения дисертационен труд ми дава основание да гласувам **положително** и да препоръчам на уважаемото научни жури **да присъди образователната и научна степен „Доктор“ в професионално направление 7.1. Медицина, по научната специалност „Акушерство и гинекология“ на д-р Татяна Трендафилова Бодурска-Петкова.**

Дата: 05.07.2024 г.

гр. Плевен

С уважение: **На основание чл. 59 от ЗЗЛД**

(Доц. Д-р Никола Поповски, д.м.)

OPINION

by Assoc. Prof. Nikola Kalinov Popovski, MD, PhD

Associate Professor in the Department of Obstetrics and gynecology,
Faculty of Medicine, Medical university – Pleven, Member of the
Scientific Jury appointed through Order №1432/28.05.2024 of the Rector
of Medical University - Pleven, on the grounds of the decision of the
Academic Board (Protocol №35/27.05.2024)

Regarding: Dissertation work on subject

**„Composition and characteristics of the endometrial microbiome in
recurrent reproductive failure”**

For the award of educational and scientific degree - DOCTORAL
DEGREE Field of higher education: 7. Medicine and sport, occupation al
branch 7.1.Medicine, scientific specialty Obstetrics and Gynecology of
Dr Tatiana Trendafilova Bodurska-Petkova

Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, Medical
university – Pleven

PhD Advisor: Assoc. Prof. Dr Tihomir Pankov Totev, MD, PhD

PhD Advisor: Assoc. Prof. Dr Emiliana Ilieva Konova, MD, PhD

Biographical data

Dr. Tatiana Trendafilova Bodurska-Petkova was born on February 15, 1980. She graduated high school at the "Yane Sandanski" Gotse Delchev in 1997. In 2003 graduated from the Medical University - Sofia, and in 2012 acquired a specialty in Obstetrics and Gynecology at the MU – Pleven. Since December 2007 until September 2019 is an assistant in the Department of Obstetrics and Gynecology at the MU - Pleven. Since 2012 until now, she is a specialist in the Medical Center "KIRM" - Pleven. She has conducted a number of specialty courses in the field of prenatal diagnostics and reproductive medicine. She speaks English. She is a member of BLS, BDAG, BAUAG.

The dissertation work of Dr. Tatiana Bodurska-Petkova covers a current and socially significant problem concerning the endometrial microbiome in women with repeated reproductive failures. This fact is supported by the following statements:

Infertility affects between 8 and 12% of couples of reproductive age. The issue of recurrent early pregnancy loss remains, despite a number of studies conducted on the subject to date. The endometrial microbiome is a subject of debate in the field of reproductive medicine. At present, there is insufficient research with a conclusion on its influence on the success of assisted reproduction. The endometrial microbiome affects implantation, early embryonic development, the occurrence of early spontaneous abortions, as well as the development of late obstetric complications such as premature birth, preeclampsia, chorioamnionitis.

From the literature review, it is clear that Dr. Bodurska-Petkova thoroughly familiarized herself with the scientific literature on the subject, and at the end of the review, she came to the following conclusions:

1. The uterine cavity is not a sterile environment. The microbiome of the upper and lower genital tract differ in composition and quantity. Despite all the available data, there is still no consensus on what constitutes a healthy endometrial microbiome. In the upper genital tract, it is still uncertain what the effect of vaginal microbiota and pH is on health status, apart from how the vaginal microbiota affects endometrial pH.
2. Tolerance to embryonic antigens by the immune system allows the development of trophoblastic invasion and vascular remodeling during implantation and early stages of pregnancy.
3. Uterine NK cells and lymphocytes in the presence of endometrial pathogenic microbes are in a significantly reduced percentage. These cells are key regulators of the immune system, and their reduction and depletion can contribute to implantation failures and miscarriages.
4. Physiological changes in hormonal levels within the menstrual cycle act as a regulator of the physiological endometrial microbiome.
5. Obtaining endometrial samples is an invasive method of diagnosis, the purpose of which is to avoid contamination from the vagina and cervix.
6. The microbiome can be analyzed by two main techniques – culture testing and sequencing technologies.

These conclusions argue the main aim and objectives of Dr. Bodurska-Petkova's research.

Structure of the dissertation

The current dissertation is 181 pages long, distributed as follows: Introduction - 2 pages, Literature review - 71 pages, Aim and tasks - 1 page, Material and methods - 9 pages, Own results - 50 pages, Conclusions - 3 pages, Contributions – 2 pages, Bibliography - 37 pages. The scientific work is illustrated with 45 figures and 6 tables. 267 literary sources were used. The dissertation is properly structured. The goal and tasks are clearly formulated, which is a prerequisite for quality work and obtaining adequate results.

199 women with recurrent reproductive failure were examined, diagnosed, treated and followed up in the Medical Center „KIRM“-Pleven for the period of October 2019 – November 2022. The following methods were used: surgical method (endometrial biopsy), molecular diagnostic method (REAL-TIME PCR) and statistical methods.

Conclusions of the dissertation work

- The uterine cavity is not a sterile environment.
- In patients with recurrent reproductive failure, there is a high rate of missing lactobacilli.
- Recurrent reproductive failures are associated with bacterial dysbiosis.
- A protocol has been developed for research and subsequent personalized etiological treatment in cases of pathological results, which provides an additional opportunity to limit the use of antibiotics and the development of antibiotic resistance.

The conclusions drawn at the end of the dissertation follow logically from the results of the assigned tasks.

Dr. Bodurska-Petkova participated in one scientific project of MU – Pleven. Dr. Bodurska-Petkova has 3 scientific publications based on the topic of dissertation. Participation in 6 scientific forums in Bulgaria and 1 scientific forum abroad is also indicated.

Conclusion

The dissertation work on the topic "Composition and characteristics of the endometrial microbiome in recurrent reproductive failure" with author Dr. Tatiana Trendafilova Bodurska-Petkova is an original, up-to-date and exhaustive scientific development in the field of reproductive medicine. The work meets the requirements for the Law on the Development of the Academic

Staff in the Republic of Bulgaria and the Regulations for the Implementation of the Law on the Development of the Academic Staff in the Republic of Bulgaria in the Medical University - Pleven. The complex evaluation of the dissertation presented in this way gives me the reason to vote positively and to recommend to the respected scientific jury to award the educational and scientific degree "Doctor" in professional direction 7.1. Medicine, in the scientific specialty "Obstetrics and gynecology" of Dr. Tatiana Trendafilova Bodurska-Petkova.

Date:05.07.2024

Pleven

Signature:**На основание чл. 59 от ЗЗЛД**.....

(Assoc. Prof. Nikola Popovski, MD, PhD)