

## ОТЗЫВ

**Официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Гзгзяна Александра Мкртчичевича на диссертационную работу Кебурия Лелы Капитоновны на тему «Влияние микробиоты матки на исходы вспомогательных репродуктивных технологий», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4 – акушерство и гинекология.**

### **Актуальность темы исследования**

Несмотря на развитие вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), около 20% пар сталкиваются с проблемой повторных неудач имплантации (ПНИ), которые могут возникнуть при: нарушении рецептивности эндометрия, наличии хромосомных аномалий у эмбриона утолщении *zona pellucida*, затрудняющей высвобождение эмбриона и его прикрепление к эндометрию.

Имплантация эмбриона является сложным многоуровневым процессом, который контролируется рядом гормональных и молекулярно-генетических факторов. Предметом исследований последних лет является изучение микробиоты матки и её влияния на успешность имплантации. В литературе представлены данные о том, что нарушение микрофлоры в полости матки может влиять на имплантационные процессы. Поэтому изучение микрофлоры репродуктивного тракта у женщин с неэффективными протоколами ЭКО в анамнезе является весьма перспективным. Данные о нормальной микробиоте полости матки не столь распространены, в связи с чем необходима разработка новых исследовательских направлений, таких, как культууромика и полногеномное секвенирование с последующей оценкой роли бактериальных взаимодействий и их влияния на нормальные и патологические процессы в области репродуктивного тракта. В связи с этим актуальность данного исследования как с научной, так и с практической точки зрения не вызывает сомнений.

### **Новизна исследования и полученных результатов, выводов и практических рекомендаций, сформулированных в диссертации**

В диссертационной работе использование инновационных методов культууромики и метагеномного анализа содержимого полости матки впервые

позволило констатировать большое видовое разнообразие микроорганизмов, колонизирующих полость матки у как пациенток, впервые вступивших в программу ЭКО, так и у женщин с повторными неудачами имплантации в анамнезе: 14 видов лактобацилл, 4 вида бифидобактерий, 26 видов условно-патогенных микроорганизмов. Впервые было показано, что при сравнительном анализе видового разнообразия и частоты выделения отдельных видов микроорганизмов в момент переноса эмбриона, у большинства женщин (87,9%) микробиота цервикального канала и полости матки отличалась по качественному составу.

### **Практическая значимость полученных результатов**

Практическая значимость исследования отражается полученными результатами, которые позволили сравнить микробиоту верхнего и нижнего отделов репродуктивного тракта с помощью методов культуромики и метагеномного анализа.

Разработан персонифицированный алгоритм ведения пациенток с повторными неудачами имплантации в зависимости от микробной колонизации полости матки и количественной микробной обсемененности цервикального канала. Основные положения и выводы исследования внедрены в практическую деятельность отделений ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России.

По теме диссертации опубликовано 6 печатных работ, в том числе 3 статьи в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК.

### **Оценка содержания диссертации**

Диссертационная работа написана традиционным образом, состоит из введения, обзора литературы, описания материала и методов исследования, главы собственных исследований и обсуждения полученных результатов, выводов, рекомендаций для внедрения в практику, списка литературы. Материала диссертации изложен на 156 страницах печатного текста, содержит 13 таблиц и 22

рисунка. Работа выполнена на достаточном объеме выборки, в связи с чем статистическая достоверность полученных автором результатов не вызывает сомнений.

Введение посвящено описанию актуальности темы, из которой лаконично вытекает цель работы. Задачи исследования отражают поставленную цель. Научная новизна, практическая значимость, положения, выносимые на защиту, внедрение результатов и апробация научной работы четко отражены, в полной мере соответствуют требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям.

В первой главе автором проведен тщательный анализ отечественных и зарубежных литературных источников, отражающий современное состояние данной проблемы. Данные представленного обзора позволяют автору аргументировать актуальность работы для проведения данного исследования.

Во второй главе описаны использованные в работе методы исследования, включающие общеклинические, клинико-лабораторные, инструментальные, статистические исследования. Всем пациенткам проведено обследование согласно приказу Минздрава РФ, а кроме того, выполнены дополнительные методы исследования: микробиологическое исследование микрофлоры цервикального канала и полости матки, а также высокопроизводительное секвенирование образцов биоматериала из полости матки. Материал исследования достаточен, было включено 130 пациенток. Все это позволило автору обосновать результаты исследования и конкретизировать их в виде положений, выносимых на защиту.

В третьей главе продемонстрированы результаты собственных исследований: подробный анализ клинико-anamnestических данных исследуемых групп пациентов, результаты микробиологического и молекулярно-генетического методов исследований. Проведена статистическая обработка полученных данных.

На основании клинико-anamnestических данных, установлены предикторы, оказывающие негативное влияние имплантацию: обнаружена связь между количеством внутриматочных манипуляций в анамнезе и частотой наступления беременности у женщин в программах ВРТ.

Частота выделения условно-патогенных микроорганизмов из полости матки и цервикального канала, а также количественный состав их выявления в цервикальном канале в умеренных концентрациях (до  $10^5$  КОЕ/мл) среди

забеременевших и с отсутствием беременности женщин не имели статистически значимых отличий и не повлияли на исходы ВРТ у обследуемых групп.

Разработан алгоритм ведения пациенток с повторными неудачами имплантации в зависимости от микробной колонизации полости матки и количественной микробной обсемененности цервикального канала. При обнаружении условно-патогенных микроорганизмов в умеренных ( $10^4$ - $10^5$  КОЕ/мл) концентрациях целесообразно применение бактериофаготерапии, а при обнаружении условно-патогенных микроорганизмов в высоких концентрациях ( $10^6$  и более КОЕ/мл) – использование антибактериальной терапии с последующим назначением пробиотиков.

В четвертой главе проведен сравнительный анализ полученных автором результатов с данными мировой литературы.

В заключительной части отображены выводы и практические рекомендации, которые соответствуют теме и содержанию диссертации.

Содержание автореферата соответствует основным положениям диссертации. Принципиальных замечаний к диссертации нет.

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Диссертационная работа Кебурия Лелы Капитоновны на тему «Влияние микробиоты матки на исходы вспомогательных репродуктивных технологий» является законченной научно-квалифицированной работой, в которой содержится разработка алгоритма ведения пациенток с повторными неудачами имплантации в зависимости от микробной колонизации полости матки и количественной микробной обсемененности цервикального канала.

Научная новизна, достоверность и объективность материалов исследования, теоретическая и практическая значимость полученных результатов позволяют считать, что диссертационная работа Кебурия Лелы Капитоновны полностью соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. №842 (с изменениями в редакции постановлений Правительства Российской Федерации от 21.04.2016 г. №335, от 02.08.2016 г.

№748, от 20.03.2021 г. №426), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология.

Доктор медицинских наук, профессор,  
Заведующий отделом репродуктологии  
ФГБНУ «НИИ акушерства, гинекологии и  
репродуктологии имени Д.О.Отта»  
199034, г.Санкт-Петербург, Менделеевская  
линия, д.3.,  
8(812)325-32-20  
e-mail: [agzgzyan@gmil.com](mailto:agzgzyan@gmil.com)



Гзгзян Александр Мкртичевич

Подпись доктора медицинских наук, профессора Гзгзяна Александра Мкртичевича  
заверяю:

Ученый секретарь ФГБНУ  
«НИИ акушерства, гинекологии и  
репродуктологии имени Д.О.Отта»  
кандидат медицинских наук



Капустин Роман Викторович

«28» *февраля*

2022 г.