

РЕЗЮМЕТА ОТ НАУЧНИТЕ ТРУДОВЕ НА Д-Р ПЕТЯ АНДРЕЕВА, М.Д.:

ДИАГНОЗА И ПОВЕДЕНИЕ ПРИ РАННА БРЕМЕННОСТ ПРИ ART

Андреева П., Тимева Т., Владимиров Я., Щерев Ат. (1998)

Резюме: Обикновено при асистираните репродуктивни технологии (ART) се налага леко изразена до умерена хиперстимулация на яйчниковите структури. Това определя и различното поведение при диагнозата и третирането на ранна бременност, след прилагане на новите репродуктивни технологии, за разлика от бременностите, възникнали по естествен път.

Предлага се модел за поведение в диагнозата и евентуално терапията на бременността след ART.

Диагнозата на ранна бременност при ART трябва да отговори на три основни въпроса:

1. Има ли бременност ?
2. Къде е локализирана ?
3. Дали се развива ?

Диагнозата на ранна бременност след ART използва същите методи, третирани и при спонтанно възникнала такава - определяне на В-hCG в организма на бременната и УЗ-диагностика. Инжектирането на Pregnyl след ET изисква изчакване най-малко 9 дни след последната апликация, при което определянето на В-hCG обичайно се измества към 9-10 ден след ET. Поведението при ранна бременност след ART трябва да съобрази, че поради проведена контролирана овариална стимулация съотношението естрогени/прогестерон е променено. Два са препаратите които се използват: hCG, Progesteron.

МОРАЛНИ И ЕТИЧНИ ПРОБЛЕМИ ПРИ ART

Димитрова Л., **Андреева П.** Тимева Т., Василева Р., Св. Бояджиева. (1998)

Резюме: Едни от основните въпроси на съвременните репродуктивни методи (ART) наред с донорството на гаметите, селекция на пола и редукция на ембриони са етичните проблеми при сурогатната майка. Този метод на лечение на инфертилитет при определен контингент жени поражда свои законови, етични и емоционални норми върху трите страни в този процес:

- изискванията на приемащата двойка;
- сурогатната майка;
- съдбата на бъдещия индивид.

За това въпроса се нуждае от внимателни обсъждания и разбиране във всеки отделен казус.

Индикациите за приложение на сурогатната майка са главно от страна на съпругата или партньорката и се свеждат до:

1. конгенитална липса на матка;
2. хистеректомия поради карцином или неповлияваща се на консервативно лечение хеморагия;
3. жени с хабитуални аборти;
4. жени с прематурни раждания;
5. неуспех при IVF;
6. сериозни заболявания на жената, като бъбречни, сърдечно-съдови и други, при които бременността е противопоказана и би утежила хода на заболяването.

Етичните въпроси при сурогатната майка се концентрират около пет пункта:

1. Правото на сурогатната майка;
2. Правото на приемащата (инфертилната) двойка;
3. Правото на детето;
4. Истинността на информираното съгласие;
5. Проблемът заплащане при сурогатната майка.

Сурогатството предизвиква повече етични и емоционални проблеми, отколкото медицински. Създаването на здрава законова основа, която да

регламентира неговото прилагане ще помогне при решаване на спорни етични въпроси, стоящи в основата на класическата етична дилема между личната свобода (правото на сурогатната майка) и благотворителността.

ВАГИНАЛНА ЕКОСИСТЕМА

Карагъзов И, Шопова Е, Андреева П.

Акушерство и гинекология 2004; Vol.43, Suppl 3: 34-9.

Резюме: От гледна точка на медицинската екология влагалището е своеобразен биотоп със собствена екосистема (биоценоза). Тази екосистема се намира в динамично, но доста лабилно равновесие (еубиоза). Нарушеното равновесие се означава като дисбиоза. Разглеждат се различните компоненти на тази екосистема: морфологията на влагалищните стени, влагалищната течност, вагиналната и вагиналната флора, микробите „инвазивни“, влагалищната калкулация, вагиналните пробиоти. Споделен се собствен опит с препаратите „Домиканкс“, чието предназначение е, че бързо възстановява нарушеното екологично равновесие при бактериални колити, причинени предимно от чревна патогенна флора.

EMERGING ENDOMETRIAL POLYP DURING CONTROLLED OVARIAN STIMULATION AFFECTS IVF/ICSI OUTCOME

Андреева П., Ganeva G., Shterev A.

Human Reproduction Abstract Book; 2006 Vol 21, Suppl 1: i204

Introduction: Implantation is a delicate process, involving complex interaction of various factors derived either from the embryo or the endometrium. Any malfunctioning in this highly complex machinery may lead to a failure of implantation. Despite the considerable progress achieved over the years in the assisted reproductive technologies, embryo implantation still remains a major limiting factor. The aim of this study is to answer if an endometrial polyp which occurs unexpectedly during controlled ovarian stimulation (COS) may affect IVF or ICSI outcome.

Materials and methods: A retrospective study comprising of total 205 IVF or ICSI cycles performed during last year (2005). All patients were routinely examined with high-resolution transvaginal ultrasound prior to and during the IVF/ICSI cycle for the assessment of the uterine cavity and endometrial polyp. The included patients were under the age of 36, with similar BMIs, stimulation protocols' gonadotropin units per cycle, endometrial thickness (over 10 mm), good quality of transferred embryos (embryo score over 60) and number of transferred embryos. Eleven patients (5,37%) with endometrial polyp under 10 mm constituted Group 1 and 194 patient, without endometrial polyp, constituted Group 2. Pregnancy rate and implantation rate were the two main parameters compared between the two groups.

Results: In the patients with endometrial polyps, no pregnancy was achieved. Clinical pregnancy rates and implantation rates of the second group were 28,35% (55/194) and 13,05% respectively. Fifteen of the pregnant women (27,27%) experienced miscarriages. In some of the patients, hysteroscopy was performed for removal of the endometrial polyp. In part of them, after the polyp resection, spontaneous pregnancy occurred.

Conclusion: Our results reveal that endometrial polyp less than 10 mm, appearing during COS is a rare complication and it may have a negative influence on the IVF/ICSI outcome. In order to improve embryo implantation, we need to remove the above mentioned endometrial polyp. Abnormalities at the endometrial level and abnormal embryo-endometrial dialogue may be responsible for some cases of implantation failure. Endometrial polyp may be an impediment to embryo implantation because it acts as space occupying lesion and/or disturbs the expression of various endometrial products such as pinopodes, integrins and cytokines. It is not clear whether the expression of such factor as the endometrial polyp is the reason for implantation failure or is just a reflection of other abnormalities taking place in complex cascade of events.

ЕКСПРЕСИЯТА НА ЕНДОМЕТРИАЛЕН ПОЛИП ПО ВРЕМЕ НА КОНТРОЛИРАНА ОВАРИАЛНА СТИМУЛАЦИЯ ВЛИЯНИЕ НА ИЗХОДА ОТ IVF/ICSI ПРОЦЕДУРА

Андреева П., Ганева Г., Щерев А.

Human Reproduction Abstract Book; 2006 Vol 21, Suppl 1: i204

Въведение: Имплантацията е деликатен процес, който включва сложно взаимодействие на различни фактори, произлизащи както от ембриона, така и от ендометриума. Всяка неизправност в този изключително комплексен механизъм може да доведе до неуспех в имплантационния процес. Независимо от значителния прогрес, постигнат през годините в асистираните репродуктивни технологии, имплантацията на ембриона все още остава основен лимитиращ фактор. Целта на това изследване е да даде отговор дали ендометриалният полип, който се появява неочаквано по време на контролирана овариална стимулация (КОХ), може да повлияе на изхода от IVF/ICSI процедурата.

Материали и методи: Ретроспективно проучване, което включва 205 IVF/ICSI цикли, проведени през миналата 2005г. Всички пациенти бяха прегледани рутинно с трансвагинален ултразвук с висока резолюция преди и по време на

IVF/ICSI цикъла, с цел оценка на маточната кухина и наличието на ендометриален полип. Включените пациенти са под 36 годишна възраст, със сходен индекс на телесна маса, сходни стимулационни протоколи и еденици гонадотропин на стимулационен цикъл, дебелина на ендометриума (над 10 мм), добро качество на трансферираните ембриони (рмбрио скор над 60) и брой на трансферираните ембриони. Единадесет пациента (5,37%) с ендометриален полип под 10 мм представлява Група 1 и 194 пациента, без ендометриален полип, съставляват Група 2. Процентът бременности и процентът на имплантирани ембриони са двата основни параметра, които се сравняват между двете групи.

Резултати: При пациентите с ендометриален полип не бе постигната бременност. Процентът клинични бременности и процентът на имплантация на втората група бе 28,35% (55/194) и съответно 13,05%. При петнадесет от забременелите жени (27,27%) бременността завърши със спонтанен аборт.

При жените от 1 група бе проведена хистероскопска резекция на ендометриалния полип, като при част от тях бе регистрирана спонтанна бременност.

Заключение: Нашите резултати показваха, че ендометриалният полип, с размер по-малък от 10 мм, който се появява по време на КОХ е рядко усложнение и би могло да има отрицателно влияние върху резултата от IVF/ICSI процедура. За да подобрим процеса на имплантация на ембриона е необходимо да се отстрани горе-споменатият ендометриален полип. Аномалии в маточната лигавица и аномалният диалог между ембриона и ендометриума може да са причината при някои от случаите на неуспех по време на имплантационния процес. Ендометриалният полип може да бъде пречка при имплантацията на ембриона, защото той действа като лезия, която заема пространство и/или смущава експресията на пиноподи, интегрини, цитокини. Не е ясно дали експресията на подобни фактори, като ендометриалния полип, е причината за неуспеха при имплантация или това е само отражение на други аномалии, които се случват в този сложен процес от събития.

РАК НА МАТОЧНАТА ШИЙКА

Андреева П.

Мединфо Брой 11/ 2007, Година VII

Резюме:

Ракът на маточната шийка е една от малкото неоплазии, която може да бъде предвидена, диагностицирана навреме и 100% лечима при установяването ѝ на един много ранен, прединвазивен етап от нейното развитие.

В етиопатогенезата на рака на маточната шийка ключова позиция заемат полово-предаваните инфекции (ППИ) и главно човешкият папиломен вирус (HPV). Съществуват над 100 различни типа HPV. По полов път се разпространяват над 30 типа HPV, от които 18 са с доказан онкогенен потенциал. Категорично е становището, че HPV са отговорни за развитието на цервикална интраепителиална неоплазия (CIN) и инвазивен рак на маточната шийка в 70% - 99.8% от случаите. Определени типове HPV са свързани с изключително висок риск от развитие на злокачествено заболяване: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 и 66. Тяхната ДНК, интегрирайки се в генома на нападнатата клетка вероятно води до промяна в генетичната информация и пренасочва делитения процес към злокачествена трансформация на клетката.

В съвременните условия на достатъчно информация по отношение етиопатогенезата на тази неоплазия се препоръчва успоредно с цитологичното изследване и да се провежда и ДНК-тест за детекция и серотипизиране на HPV. Експертите на IARC (Int Agency for Research on Cancer) към WHO, както тези на национално ниво се обединяват около становището, че „Има достатъчно доказателства, че тестването за HPV може да редуцира случаите с рак на маточната шийка и честотата на смъртните инциденти.“ (*Cervical Cancer Screening. Int Agency for Research on Cancer, WHO, Lyon, Expert meeting, 5/04*); (XI Национален конгрес по акушерство и гинекология с международно участие Пловдив, България; 11 - 14 .X. 2007).

Вече съществуват всички възможности за ранна детекция на предшествениците на цервикалния карцином – както на клетъчно, така и на молекулно ниво, поради което редуцирането на заболеваемостта и смъртността от рака на маточната шийка вече не е медицински, а организационен и икономически проблем. Ето защо това се превръща в един все по-актуален въпрос, който може да бъде решен радикално при изграждане на правилна национална стратегия, включваща активно провеждане на масов скрининг, повишаване достъпа до информация и ваксинирането на таргетните групи.

HP-FSH (FOSTIMON) – СРЕДСТВО НА ИЗБОР ПРИ ЖЕНИ С ЛОШ ЯЙЧНИКОВ ОТГОВОР

Андреева П

Акушерство и Гинекология 2008 Vol. 47, № 3: 56 – 61.

Резюме:

Асистираните репродуктивни технологии (АРТ) са една от най-динамично развиващи се области на медицинската наука. АРТ и в частност ин-витро оплождането (IVF) стартират на 25 юли 1978 с пионерската научната работа на Р. Steptoe и В. Edwards. Въпреки че резултатите от АРТ са се подобрили драстично от 1978 г. насам, все още успеха от това лечение остава незадоволителен. Гаранция за успеха от IVF е добрия яйчников отговор, което много често е предизвикателство за репродуктивните специалисти. Статията представлява преглед на литературата за най-успешната терапия за контролирана овариална стимулация за ин витро оплождане при жени със стерилитет в напреднала възраст и / или слаба реакция на яйчниците. Изводи: Стимулирането на яйчниците с високо пречистени гонадотропини (HP-FSH) в очертаната група пациенти е свързано с добив на по-малко ооцити, но по-голям процент на top-quality ембриони в сравнение със стимулация с rFSH; по-добър капацитет за имплантация, развиваща се бременност и живо раждане сред top-quality ембрионите, получени от стимулация с HP-HMG в сравнение с top-quality ембрионите в групата на rFSH. Високо пречистените HMG-препарати дават по-добри резултати при по-възрастни жени и жени с лош овариален отговор в сравнение с rFSH. Това вероятно се дължи на екзогенната LH активност и / или относително по-високо киселинните изоформи на FSH протеина (произведен, когато са налице по-ниски нива на естроген), които могат да бъдат от значение за клиничните резултати.

“ESSURE” – НОВ ПОДХОД ЗА ЛЕЧЕНИЕ НА ХИДРОСАЛПИНГС ПРЕДИ „IN VITRO” ОПЛОЖДАНЕ

Андреева П, Коновалова М, Тимева Т Чавеева П, Щерев А

Репродуктивно здраве; 2010, 17: 2-8

Резюме:

Целта на настоящото изложение е да опише приложението на микросистемата Essure при пациентки със стерилитет и хидросалпингс преди провеждане на ин-витро оплождане и ЕТ (IVF/ЕТ), докладвано от няколко екипа в

света. Това е и първото съобщение за приложението на тази техника и в България, осъществено за първи път, в АГ болница д-р Щерев. Чрез трансцервикална хистероскопия, успешно бе аплицирана системата Essure на 3 жени с едно/двустранен хидросалпингс. И трите пациентки бяха с анамнеза за поне едно неуспешно предшестващо IVF/ET. Поставянето на пластините в маточните тръби бе лесно, без съпротивление, с остатъчни намотки към маточната кухина средно между 3 и 5. Не се регистрираха никакви интраоперативни, нито постоперативни усложнения.

RESISTANCE INDEX S/D OF UTERINE BLOOD FLOW HAS A PREDICTABLE VALUE FOR SUCCESSFUL EMBRYO IMPLANTATION

Andreeva P, Horiuchi I, Koyama K, Kyurkchiev S, Shterev A;

Journal of Reproductive medicine and endocrinology 2010; 7 (4): 341

Introduction:

During controlled ovarian hyperstimulation for IVF, the level of steroid hormones (estrogens and progesterone) are changing dramatically and lead to rapidly changing of endometrium and uterine vascularity, which inevitable can influence some Doppler parameters. Because of the discrepancies at the literature we aimed to evaluate the uterine blood supply by Doppler sonography, which could give more particular details of the uterine receptivity and consequently more tools for better management of the most important stage of performed *in-vitro* fertilisation (IVF) procedure – an embryo implantation process.

Materials and methods:

A prospective, multi-centric study of 96 infertile women with mean age 32,9 (SD±5,4), who were implemented in IVF cycles. We carried out serial Doppler ultrasound assessment of ascending branches of a. uterine at the day of hCG and at the day of embryo transfer (ET). Waveform analyses, observation of diastolic notch and estimation of definite resistance indices (PI, RI, S/D) were performed as well as variables related to patient's clinical characteristics, treatment characteristics, ovarian response, ovum retrieval, outcome of IVF, embryo transfer in terms of outlining of a group with equal including criteria. The received results were compared between pregnant and non-pregnant women. Statistical analyses were performed using descriptive analysis and T-test/Student's test.

Results:

In this study we found out significant declining of S/D from hCG-day to ET-day at pregnant group (13,3 to 4,04; p=0,03), whereas in non-conceived we observed tendency of increasing of S/D, but without significance (8,3 to 10,2; p=0,29). More over, after dividing of pregnant group to ongoing pregnancy and miscarriages we received the same result only at ongoing pregnancy group (p=0,03), while in miscarriage group declining of S/D was non-significant (p=0,059). Also we detected significant difference

of S/D between pregnant and non-pregnant women at the day of ET (4,04 versus 10,2, $p=0,05$). No other statistically significant results have been recorded.

Conclusions:

This study demonstrates significant declining of S/D parameters during the peri-implantation period in ongoing pregnancy group in contrast to non pregnant and miscarriages. Our results rise the assumption of predictable value of S/D=4,04 (SD \pm 2,33) at the day of ET for receptive endometrium and successful embryo implantation.

ИНДЕКСЪТ НА РЕЗИСТЕНТНОСТ S/D НА КРЪВОТОКА В МАТКАТА ПРЕДОСТАВЛЯВА ПРЕДИКТИВЕН МАРКЕР ЗА УСПЕШНА ЕМБРИО ИМПЛАНТАЦИЯ

Анреева П., Хориучи И.; Кояма К., Кюркчиев С, Щерев А.

Journal of Reproductive medicine and endocrinology 2010; 7 (4): 341

Въведение: По време на контролирана овариална хиперстимулация за ин витро процедура (IVF) нивата на стероидни хормони (естрогени и прогестерон) се променят драстично и водят до рязка промяна в ендометриума и в кръвоснабдяването на матката, което неизбежно ще повлияе на някои от параметрите от Доплера. Поради несъответствията в литературата ние се стараем да определим кръвоснабдяването в матката чрез Доплер сонография, която може да даде точни данни за възприемчивостта на матката и следователно да предостави повече инструменти за контрола на един от най-важните етапи при процедура за ин витро оплождане – процесът на имплантация на ембриона.

Материали и методи: Проспективно, мултицентрично проучване на 96 жени с репродуктивни проблеми със средна възраст от 32,9 години (SD \pm 5,4), които са преминали ин витро процедура. Бяха направени поредица от Доплерови ултразвукови прегледи на възходящите клонове на матката в деня на hCG и в деня на ембриотрансфера (ET). Бяха извършени вълнови анализи, наблюдение за наличието на диастолна инцизура и оценка на индексите на резистентност (PI, RI, S/D). Бяха охарактеризирани и проследени редица клинични характеристики, терапевтични аспекти, яйчников отговор и резултатите от IVF/ET с цел оформяне на една група с равни включващи критерии. Беше направено сравнение на получените резултати между бременни и небременни жени. Статистическите

анализи бяха направени чрез използването на дескриптивен анализ и T-test/Student's test.

Резултати: В това проучване установихме значително намаляване на S/D от деня на hCG до деня на ембриотрансфер в групата на бременните жени (13,3 до 4,04; $p=0,03$), където при жените, които не са заченали се наблюдава увеличение на S/D, но без сигнификантна разлика (8,3 до 10,2; $p=0,29$). Още повече, след като разделихме групата на забременели пациенти на развиващи се бременности и спонтанни аборти, получаихме сходни резултати само при групата на развиващите се бременности ($p=0,03$), докато при групата на спонтанните аборти намаляването на S/D не бе от особено значение ($p=0,059$). Също така установихме съществена разлика на S/D между групите на бременни и небременни жени в деня на ET (4,04 срещу 10,2; $p=0,05$). Никакви други статистически значими резултати не бяха регистрирани.

Заключение: Това изследване показва значителен спад на S/D параметрите по време на периимплантационния период при групата на развиващи се бременности за разлика от групата на небременни и спонтанни аборти. Нашите резултати сочат че при стойност на S/D = 4,04 (SD \pm 2,33) в деня на ET ендометриумът е рецептивен и тези стойности са предиктивни за успешна имплантация на ембриона.

MTHFR GENE EPIGENETIC AFFECTS PREGNANCY OUTCOME

Andreeva P; Chaveeva P; Petkova L

Journal of Reproductive medicine and endocrinology 2010; 7 (4): 376

Introduction:

It have been demonstrated that methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) is expressed in human oocytes and preimplantation embryos. Insufficient availability of methyl groups for DNA, protein and lipid methylation could impair proliferation and differentiation of the granulosa layer, thus inhibiting follicular maturation as well as steroidogenesis. It is suggested that aberrant methylation, including due to the culture environment leads to loss of imprinting and/or changes in gene expression. Our

hypothesis in this study is that mutations in MTHFR could compromise oocytes and embryo development, which could result in decreased ongoing pregnancy outcome.

Materials & methods:

A prospective study of 130 women, 105 with infertility and 25 – without. At 54 patients was performed intrauterine insemination (IUI) and 44 – in-vitro fertilization/embryo transfer (IVF/ET). All women were tested for C677T mutation (C/T and T/T variants) of MTHFR by polymerase chain reaction. Outcome measures were the type of influence of MTHFR mutation on fertility, ovarian response, ovum quality, embryo-development and short-term pregnancy outcome. Descriptive statistical analyses by Cross tabulation, Chi-square test – χ^2 analysis and Fisher's exact test were performed.

Results:

We found out in **Sterility study group** significantly higher frequency of MTHFR mutations among non-pregnant (49/60–81,7%) compared with pregnant (11/60, 18,3 %, $p=0,00$). This trend was similar in **IVF group** (21,7% conceived versus 78,3% women failure to conceived; $p = 0,03$) and in **IUI-group** (24,2% pregnant versus 75,8% no-pregnant; $p=0,04$). Additional analyses of variants of MTHFR polymorphisms showed T/T variant with insignificant results, whereas C/T was found in significantly higher number of cases with no-pregnancy. In patients without infertility did not observe such significant differences ($p=0,11$). Significantly greater incidence of MTHFR mutation has been observed in low responders of **IVF group** (85,7%, $p = 0,05$) as the C/T was significantly higher ($p=0,05$). T/T variant in most cases had no significant impact except in **IVF study group** with immature oocytes (100 %, $p=0,05$). We did not observe any other significant influences of MTHFR mutation on quality of oocytes and embryos after control ovarian hyperstimulation in IVF study group, as well as on development of sterility in general study group.

Conclusion:

The received results suggest that expression of *MTHFR* gene mutation and particularly C/T variant have a significant role in failure to achieve pregnancy after assisted reproductive technologies and infertility, but no impact on fecundity in fertile women.

ЕПИГЕНЕТИЧНИТЕ ИЗМЕНЕНИЯ В МТНFR ПОВЛИЯВАТ ИЗХОДА ОТ БРЕМЕННОСТТА

Андреева П., Чавеева П., Петкова Л.

Journal of Reproductive medicine and endocrinology 2010; 7 (4): 376

Въведение: Доказано е, че метилентетрахидрофолат редуктазата (MTHFR) се експресира в човешките яйцеклетки и предимплантационни ембриони. Недостатъчната наличност на метилови групи за ДНК, протеини и липидно метилиране, може да увреди пролиферацията и диференциацията на гранулозния слой, като по този начин инхибира узряването на фоликулите, както и стероидогенеза. Предполага се, че аномалното метилиране, включително поради фактори на средата води до абнормален импринтинг и/или промени в генната експресия. Нашата хипотеза в това проучване е, че мутациите в MTHFR могат да компрометират яйцеклетките и развитието на ембриона, което би могло да доведе до намаляване честотата на бременностите.

Материали и методи:

Бе проведено проспективно проучване, състоящо се от 130 жени, 105 с репродуктивни проблеми и 25 - без. На 54 пациенти бе проведена вътрематочна инсеминация (IUI) и на 44 - ин-витро оплождане/ембриотрансфер (IVF / ET). Всички жени бяха изследвани за C677T мутация (C/T и T/T варианти) на MTHFR чрез полимеразна верижна реакция. Бе отчетено влиянието на MTHFR мутациите върху фертилитета, яйчниковия отговор, качеството яйцеклетки, ембрионалното развитие и краткосрочния изход от бременността. Дискриптивен статистически анализ бе извършен чрез Cross tabulation, Chi-square test – χ^2 анализ и тест на Фишер.

Резултати: В групата със стерилитет установихме значително по-висока честота на MTHFR мутации сред небременните жени (49/60 - 81,7%) в сравнение с групата на бременните (11/60, 18,3%, $p = 0,00$). Тази тенденция бе сходна в IVF групата (21,7% заченали спрямо 78,3% жени с отрицателен резултат; $p=0,03$) и в групата на IUI (24,2% бременни спрямо 75,8% не-бременни; $p= 0,04$). Допълнителното анализиране на полиморфизмите на MTHF очертаха резултатите при T/T вариант като несигнификантни, докато C/T бе намерен в значително по-голям брой от случаите с непостигната бременност. При пациентите без репродуктивни проблеми не бяха отчетени статистически значими разлики ($p= 0,11$). Значително по-голяма честота на MTHFR мутация бе наблюдавана при пациентите със слаб яйчников отговор в IVF групата (85,7%, $p=0,05$) като C/T полиморфизмът преобладаваше ($p=0,05$). T/T вариантът, в повечето случаи, не показва съществено

влияние, освен в IVF групата с незрели яйцеклетки (100%, n=0,05). Ние не наблюдавахме никакво друго значимо влияние на MTHFR мутациите върху качеството на яйцеклетките и ембрионите след контролирана овариална хиперстимулация в IVF групата, както и за развитие на стерилитет в общата група.

Заклучение: Получените резултати показват, че MTHFR мутациите и особено C/T полиморфизма имат сигнификантна влияние при постигането на бременност след асистирана репродукция при жени със стерилитет, но нямат ефект върху зачеването при фертилните жени.

IVF OR ICSI? IDIOPATHIC INFERTILITY AND EMBRYO QUALITY IN COMBINED CYCLES

Antonova I; Milachich T, Andreeva P, Shterev A;

Journal of Reproductive medicine and endocrinology; 2010; 7 (4): 319.

Introduction: The choice of procedure (IVF or ICSI) is related to a number of indications out of which the type of infertility is considered of highest importance. In some cases, like idiopathic infertility, or mild Asthenozoospermia, the first IVF/ICSI attempt is indicated for performing both - IVF or ICSI in order to test fertilization potential of gametes. The aim of this study was to compare fertilization rate and embryo quality in couples with combined IVF/ICSI cycles.

Materials and Methods: In the period January 2007 -October 2008, 89 women with first attempt of ART treatment were included in this study. Totally 983 oocytes were retrieved and 908 of them were found to be appropriate for fertilization and separated randomly in two groups - Group 1 - 472 oocytes (52%) for ICSI and Group 2 - 436 oocytes (48%) for IVF. The two groups were compared according their fertilization rate and embryo quality on day 3

Results:

1. Fertilization rate

There is statistically significant difference ($p < 0.0001$) as regards the fertilization rate: ICSI - 71.2% (327 oocytes fertilized) and IVF - 51% (225 oocytes fertilized).

45% of the patients had better fertilization rate following ICSI procedure, while 27% showed better fertilization rate following IVF. 9% of them had equally fertilized oocytes following IVF and ICSI. In 17% of the cases no fertilization occurred following IVF and 2% following ICSI.

2. Embryo quality on day 3

On day 3 we divided the embryos according to their quality in 3 groups: 1- embryos with good quality, 2 - embryos with average quality and 3 - embryos with bad quality

The results in the two groups were: Group 1 –following ICSI - 66 (21%) embryos with good quality, 88 (28%) - average and 160 (51%) bad quality. Group 2 - embryos following IVF- 32 (15%) good, 43 (20%) average and 143 (65%) bad quality. In the first group (ICSI) the embryos with good and average quality were significantly higher in number compared to the embryos from the second group (IVF). There is a statistical difference in the bad quality embryos – they are in higher number in group 2 compared to group 1.

Conclusion: There is a statistical difference in the fertilization rate from IVF and ICSI in couples with idiopathic infertility, undergoing first IVF/ICSI attempt of treatment. The fertilization rate is higher following ICSI compared to IVF. There is significant difference in the embryo quality on day 3 – the embryos following ICSI were with better quality.

IVF ИЛИ ICSI? ИДИОПАТИЧНО БЕЗПЛОДИЕ И КАЧЕСТВО НА ЕМБРИОНИТЕ ПРИ КОМБИНИРАНИ ЦИКЛИ

Антонова И., Милачич Т., Андреева П., Щерев А.

Journal of Reproductive medicine and endocrinology; 2010; 7 (4): 319.

Въведение: Изборът на процедура (IVF или ICSI) е свързан с редица показания, от които вида на стерилитет е от най-голямо значение. В някои случаи, като при идиопатичното безплодие или лека форма на астенозооспермия, първия IVF/ICSI опит се препоръчва да бъде комбиниран – IVF или ICSI, за да се тества оплодителния потенциал на гаметите. Целта на това проучване е да се направи сравнение на процента на оплождане (FR) и качеството на ембрионите в двойки с комбинирани цикли IVF/ICSI.

Материали и методи: В периода Януари 2007 – Октомври 2008, 89 жени с първи опит с АРТ лечение бяха включени в проучването. Като цяло, 983 яйцеклетки бяха добити и 908 от тях бяха определени като подходящи за оплождане и разделени на случаен принцип в две групи – Група 1 – 472 яйцеклетки (52%) за ICSI и Група 2 – 436 яйцеклетки (48%) за IVF. Двете групи бяха сравнени според тяхната честота на оплождане и качеството на ембрионите на ден 3.

Резултати:

1. *Процент на оплождане (FR)*

Има статистически достоверна разлика ($p < 0.0001$) що се отнася до FR: ICSI – FR 71,2% (327 оплодени яйцеклетки) и IVF – FR 51% (225 оплодени яйцеклетки).

45% от пациентите имаха по-добър FR ICSI процедура, докато 27% показаха по-добър FR IVF процедура. Девет процента имаха равен брой оплодени яйцеклетки след IVF или ICSI. При 17% от случаите с IVF до оплождане не се стигна, а при ICSI – 2%.

2. Качество на ембрионите на ден 3

На ден 3 разделихме ембрионите според качеството им на 3 групи – група 1: ембриони с добро качество, група 2: ембриони със средно качество, група 3: ембриони с лошо качество.

Резултатите от двете групи бяха следните: Група 1 -след ICSI - 66 (21%) ембриони с добро качество, 88 (28%) – средно качество и 160 (51%) лошо качество. Група 2 - ембриони след IVF- 32 (15%) добро качество, 43 (20%) средно качество и 143 (65%) лошо качество. В първата група (ICSI) ембрионите с добро и средно качество са значително по-високи като бройка в сравнение с ембрионите от втората група (IVF). Налице е статистически достоверна разлика в качеството на лошите ембрионите - те са по-голям брой в група 2 в сравнение с група 1.

Заключение: Налице е статистическа разлика във FR от IVF и ICSI процедури при двойки с идиопатично безплодие провеждащи първи IVF / ICSI опит. FR е по-висока след ICSI в сравнение с IVF. Има значителна разлика в качеството на ембриони на 3-ти ден - ембрионите след ICSI са с по-добро качество.

ПРОГНОСТИЧНА СТОЙНОСТ НА МАРКЕРИТЕ НА ЯЙЧНИКОВИЯ РЕЗЕРВ

Юнакова М, Антонова И, Андреева П, Щерев А.

Репродуктивно здраве; 2010, 17: 23-26

Резюме:

Коректната оценка на яйчниковия резерв е от изключително значение при избора на лечение на стерилитет. Целта на настоящото проучване е да се намери маркерът на яйчниковия резерв, който в най-висока степен отразява качествения и количествения резерв на яйчниците и в същото време е практически удобен за изпълнение. Обхванати са 134 жени на възраст между 23 и 42 г., при които са проведени 153 IVF/ICSI цикъла. Изследвана е зависимостта между броя и качеството на добитите яйцеклетки спрямо базалните стойности на Анти-Мюлеровия хормон (АМН), фоликулостимулиращия хормон (FSH) и съотношението FSH/LH (лутеинизиращ хормон). Проучването показва, че стойностите на АМН в най-висока степен корелират с броя и качеството на добитите при контролирана овариална хиперстимулация (КОХ) яйцеклетки, като при това изследването му е практически много удобно, предвид факта, че стойностите на хормона не варират чувствително в рамките на менструалния цикъл.

METHYLENTETRAHYDROFOLATE REDUCTASE C677T POLYMORPHISM DO NOT AFFECT OVARIAN ACTIVITY

P.Andreeva, I. Dimitrov, M Konovalova, S Kyurkchiev, A. Shterev,;

Human Reproduction; 2011 Vol 26, Suppl 1 Abstract Book: i295

Introduction: Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T polymorphisms have demonstrated DNA hypomethylation and abnormal biochemical and/or phenotypic changes in animal models. It is considered that MTHFR is expressed in human oocytes and preimplantation embryos and insufficient availability of methyl

groups for DNA, protein and lipid methylation could impair proliferation and differentiation of the granulosa layer, thus inhibiting follicular maturation. MTHFR polymorphism-related hyperhomocysteinemia may also activate apoptosis, leading to follicular atresia. There is a discrepancy in the literature that mutations in MTHFR could compromise ovarian activity during IVF. That is why we have aimed to do further research on that problem hoping to add additional data for its clarification.

Material & methods: Prospective cohort study has been carried out comprising ninety six women less than 40 years with sterility who had undergone controlled ovarian stimulation. The DNA from the patients was genotyped at the MTHFR C677T polymorphisms. The main outcome measures: the number of follicles >13 mm, E2 on the day of hCG administration, number and quality of retrieved oocytes and embryo's score. Statistical analyses were performed with SPSS – Cross tabulation.

Results: The MTHFR C677T polymorphisms and mainly the variant C/T demonstrated greater incidence among women with diminished ovarian responsiveness (poor ovarian response) after controlled ovarian stimulation – production of fewer than 5 oocytes. However, no significant differences were reached (MTHFR: 73,9% versus 26,1%, $p = 0,082$, NS; the variant C/T: 60,9% versus 39,1%, $p=0,097$, NS).

Conclusion: The MTHFR C677T polymorphism, do not determinate ovarian response and do not affect ovarian activity.

МЕТИЛЕНТЕТРАГИДРОФОЛАТРЕДУКТАЗА C677T ПОЛИМОРФИЗМЪТ НЯМА ВЛИЯНИЕ ВЪРХУ ОВАРИАЛНАТА АКТИВНОСТ

Андреева П., Димитров И., Коновалова М., Кюркчиев С. Щерев А.

Human Reproduction; 2011 Vol 26, Suppl 1 Abstract Book: i295

Въведение: Установено е при Метилентетрахидрофолат редуктаза (MTHFR) C677T полиморфизмите ДНК хипометилиране и необичайни биохимични и / или фенотипни промени в животински модели. Смята се, че MTHFR се експресира в човешки яйцеклетки и предимплантационни ембриони и недостатъчната наличност на метилови групи за ДНК, протеини и липиди метилиране може да увреди пролиферацията и диференциацията на гранулозния слой, като по този начин инхибира узряването на фоликулите. MTHFR полиморфизъм, свързаната хиперхомоцистеинемия, може също да активира апоптоза и това да доведе до

фоликуларна атрезия. Налице са противоречиви данни в литературата по отношение на това дали мутации в MTHFR биха могли да компрометират активността на яйчниците по време на IVF процедура. Поради тази причина нашият екип си постави за цел да направи по-нататъшни изследвания по този проблем, за да бъдат добавени допълнителни данни за неговото изясняване.

Материали и методи: Бе проведено проспективно проучване при деветдесет и шест жени под 40 години, със стерилитет, които бяха подложени на контролирана овариална стимулация. При пациентите се осъществи ДНК изследване за генотипира на полиморфизми на MTHFR C677T. Основните изследвани параметри бяха: брой на фоликулите над 13 мм, естрадиол (E2) в деня на чХГ, брой и качество на извадените яйцеклетки и качеството на ембрионите. Статистическите анализи бяха проведени с SPSS. – cross tabulation.

Резултати: MTHFR C677T полиморфизмът и най-вече вариант C/T бе по-често наблюдаван сред жени със слаб яйчников отговор (след контролирана овариална стимулация - производство на по-малко от 5 яйцеклетки). Въпреки това получените резултати не показаха статистически достоверна разлика (MTHFR: 73,9% срещу 26,1%, $p = 0,082$, NS; вариант C/T: 60,9% срещу 39,1%, $p = 0,097$, NS).

Заключение: MTHFR C677T полиморфизмът няма влияние върху яйчниковия отговор.

ФОЛАТНИЯТ МЕТАБОЛИЗЪМ И НЕГОВИТЕ ВЪЗДЕЙСТВИЯ ВЪРХУ РЕДИЦА РЕПРОДУКТИВНИ ПРОЦЕСИ И НЕБЛАГОПОЛУЧИЯ

Андреева П

Репродуктивно здраве;2012,19:22-36.

Абстракт

Фолатният метаболизъм има влияние върху голям брой физиологични и патологични процеси в областта на андрологията и гинекологията. Има нарастващ брой от изследвания, демонстриращи връзката между фолатите, останалите витамин-Б дефицити и хиперхомоцистеинемията с нарушенията в сперматогенезата при мъжете, нарушения яйчников резерв, както и с мъжкия и

женския инфертилитет. Смята се, че фолиевата киселина се явява крайно необходима за протичането на тези процеси като ензим от решаващо значение за пътя на фолиевата киселина е Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR). Има противоречиви данни, публикувани до момента относно дали мутациите в гена за MTHFR и кой подвид могат да повлияят тези репродуктивни процеси и неблагоприятия при човека.

ДОПЛЕРОВА СОНОГРАФИЯ ПРИ ОЦЕНКА НА БЕЗПЛОДИЕТО ПРИ ЖЕНАТА

Андреева П

Репродуктивно здраве; 2013, 20: 6-14

Резюме

Ангиогенезата играе съществена роля в редица процеси от женската репродукция, каквито са развитието на доминантен фоликул, сформиранието на corpus luteum, нарастването и трансформацията на ендометриума и имплантацията. В този процес играят роля редица растежни фактори, от които VEGF е един от ключовите такива, регулиращи ангиогенезата в яйчника и матката. Повече от всички други методи, ултразвуковото изследване предоставя много възможности за диагностика и модерно менажиране на инфертилитета. Доплеровата сонография има достатъчен ресурс за наблюдение и ранна диагноза на редица нормални и абнормно протичащи процеси и изменения в матката и яйчниците. Характеристиките на маточния и овариалния кръвоток дават възможност за по-прецизно изследване и очертаване на проблеми, свързани със стерилитета с неизяснени причини, даване на прогноза за успешна ембрио-имплантация и управление на имплантационния процес.

SOLUBLE TRANSFERIN RECEPTOR – A NEW ROUTINE PARAMETER IN THE LARGE CLINICAL LABORATORY

Kostadinova B, Tomov D, Petkova N, **Андреева П**, Shishenkov M, Ramsheva Z

Balkan Journal of clinical laboratory, XXI, 2013, 1: 142- 143

Background: Researches from the last two decades on the iron metabolism explore the great role of the receptor for transferrin, expressed on the surface of cells, which needs iron. The soluble part of this receptor, measured in blood serum or heparinized plasma is called soluble transferrine receptor (sTfR). Now its determination is possible to be run on sen-

sitive automated apparatus as a part of the everyday routine of large laboratories.

Aim: Goal of the investigation is to present the analytical reliability of the determination of sTfR and our first experiences from its application by patients with anemias.

BJCL X06, 2013

Material and methods: sTfR is determined on a Beckman – Coulter – analyzer Access2 using reagents and controls of the same producer (ref Nr 32494, 32495). Reference rang 0.9-2.1 µg/L. We present data from 50 determinations for control

purpose, as well in serum samples of patients with anemias and of healthy persons.

Results and discussion: We prove good analytical reliability of the parameter sTfR.

Precision data	n	mean	SD	CV(%)	min	max	ref.
Serial (patient serum)	10	1.15	0.01794	1.53	1.13	1.18	-
Day to day (1 month)	10	1.136	0.02693	2.32	1.10	1.19	-
Accuracy (6 months 4 control)	10	0.872	0.0282	3.16	0.86	0.87	0.8

Conclusion: sTfR is a new routine parameter for our laboratory. We prove that its analytical reliability parameters are good. The use of sTfR together with other parameters as serum transferrin, ferritin and

indices, generated with their values, characterizes better the status of anemic patients and can be used for follow up their therapies.

РАЗТВОРИМ ТРАНСФЕРИНОВ РЕЦЕПТОР – НОВА ТЕХНИКА В КЛИНИЧНАТА ЛАБОРАТОРИЯ

Костадинова Б., Томов Д., Петкова Н., Андреева П., Шишенков М., Рамшева З.

Balkan Journal of clinical laboratory, XXI, 2013, 1: 142-143

Произход: През последните няколко десетилетия се водят проучвания върху метаболизма на желязото, където се наблюдава важната роля на трансфериновия рецептор, който се експресира по повърхността на клетките, нуждаещи се от желязо. Разтворимата част от този рецептор, който се измерва в кръвния серум или в хепаринизирана плазма, се нарича трансферинов рецептор (sTfR). В момента, неговото измерване е възможно да бъде проведено чрез чувствителни автоматизирани апарати като част от ежедневната рутинна работа на големите лаборатории.

Цел: Целта на изследването е да представи аналитичната сигурност при определяне на sTfR, както и да представи нашия първоначален опит от приложението му върху пациенти с анемия.

Материали и методи: sTfR се определя чрез Beckman – Coulter – анализатор Access 2 реагенти и контрол на един и същ генератор (реф. Номер 32494, 62495). Референтни граници 0.9 – 2.1 mg/l. Ние представяме информация от 50 измервания с контролна цел, както и проби със серум на пациенти с анемия и проби от здрави пациенти.

Резултати и дискусии: Екипът ни доказва добра аналитична надеждност на параметрите на sTfR.

Заключение: sTfR е нова техника за нашата лаборатория. Ние доказваме, че неговата аналитична надеждност е на високо ниво. Използването на sTfR заедно с други параметри като трансферинов серум, феритин и други индекси, генерирани с тяхната стойност, успява да направи по-добра характеристика на статуса на анемичните пациенти и може да бъде използван за проследяване на лечението.

ЩИТОВИДНА ЖЛЕЗА И ФЕРТИЛИТЕТ

Андреева П

Акушерство и Гинекология 2014 Vol. 53, № 7: 18 – 23.

Абстракт:

Известно е, че щитовидните хормони са свързани с редица аспекти на човешката репродукция. И двата вида състояния – хипер- и хипотироидизъм имат съществен ефект върху естрогенния и андрогенния метаболизъм, менструалната функция и фертилитета. Ролята на тироидните хормони (ТХ) при инфертилитета е недостатъчно изследвана. Интересни факти са например, че дефицитът на ТН е по-често при жени с поликистозен овариален синдром (PCOS) и до известна степен и при жени с безплодие с неизяснени причини. Съществуват много малко проучвания върху паракринния ефект и регулирането на ТН и неговите рецептори в женския репродуктивен тракт. Настоящото изложение прави обзор на най-често наблюдаваните нарушения на щитовидната жлеза и влиянието им върху овариалната функция и репродуктивните функции при жената както и в случаите на стерилитет и прилагането на асистираните репродуктивни технологии (АРТ).

МИКРОБИОЛОГИЧНА ЕФИКАСНОСТ ОТ ЕДНОДНЕВНОТО ЛЕЧЕНИЕ С ТРИАЗОЛНИЯ АНТИМИКОТИК ITRACONAZOL ПРИ МИКОТИЧНИ КОЛПИТИ

Андреева П, Савова Д, Коновалова М, Юнакова М, Щерев А;

Акушерство и Гинекология 2014 Vol. 53, № 7: 9 – 12.

Абстракт:

Въведение: Микотичният колпит е едно от водещите възпалителни заболявания на влагалището, чийто относителен дял при различните групи пациентки варира от 30 % до 60 %. Основен причинител е рода *Candida*, като в 80% до 95% от случаите е вида *Candida albicans* и в 10-20% са представителите от вида *Candida Non-albicans*. Един от проблемите, който възниква при тази генитална инфекция е недостатъчната ефективност на медикаментозното лечение при редица случаи.

Материали, методи и резултати: Настоящото изследване представлява проспективно наблюдение при 40 небременни жени върху терапевтичния ефект от *Itraconazol* при микотични колпити. При пациентките бе проведено лечение с *Itraconazol* 2 x 200 мг / 1 ден, per os. Микробиологично изследване бе проведено за идентифициране на микотичния причинител и неговото микробно число преди провеждане на терапията и 2 до 4 седмици след приключване на терапията за отчитане ефекта от лечението. В 75% от случаите се регистрира *C. albicans* и в 25% - *C. non-albicans* (*C. glabrata*, *C. kefyr*, *C. krusei*, *C. famata*). В групата с *C. albicans* се установи излекуване в 93.3% от случаите, а при пациентките с *C. non-albicans* бе отчетена ефективност в 80%.

Извод: *Itraconazol* показва достатъчно висок терапевтичен ефект при пациентки с микотичен колпит и е подходящ както при пациентки с *Candida albicans*, така и в случаите с *Candida non-albicans*.

ПРЕНАТАЛНА ДИАГНОЗА И ЛЕЧЕНИЕ НА ТРАНСФУЗИОНЕН СИНДРОМ ПРИ МОНОХОРИАЛНИ БИАМНИАЛНИ БЛИЗНАЦИ

Чавеева П., **П. Андреева**, А. Щерев

Акушерство и Гинекология 2014;53(6):29-35

Резюме:
Монокориална биамниална (МХ) в двойна специфична оплодотворение, която представлява един зигота, който се дели на две диплоидни зиготи, които се развиват в две ембрионални меса и плацентарни кръвоносни съдове. МХ двойна бременност е изключително рядко явление на плацентарния кръвоносни съдове, трансфузионен синдром (ТТС), плацентарно-интраутеринна фетална трансфузия (ПФТ), плацентарно-интраутеринна трансфузия (ПИТ), ПИТ/ТТС синдром - двойна двойна и двойна двойна, която се характеризира със специфично плацентарно-интраутеринно кръвоносно съединение, асиметричен дисбаланс, плацентарно-интраутеринна трансфузия, която е фетална трансфузия. Специфични рискови фактори, които крият висок риск от интраутеринна смърт на засегнатият близък може да предизвикат интраутеринна смърт или неврологично увреждане на ко-близнака. Най-тежката изява на усложнена МХ бременност е трансфузионният синдром.

Заключение: Пренаталното поведение при МХ двойна бременност усложнена с ТТС с риск от загуба на един или двата плода, оправдава лазерната коагулация за прекъсване на плацентарните кръвоносни анастомози между двата близнака като първа линия на лечение.

Ключови думи: Монокориална биамниална двойна бременност; Трансфузионен синдром, Фетална терапия, Лазер коагулация

РОЛЯТА НА КОЛПОСКОПСКОТО ИЗСЛЕДВАНЕ ПРИ ПРОФИЛАКТИКАТА НА ЦЕРВИКАЛНИЯТ КАРЦИНОМ

Димитров И., **П. Андреева**, П. Чавеева, М. Коновалова, А. Щерев

Акушерство и Гинекология 2015;53(7):11-15.

Резюме:

Целта на настоящето проучване е да представи ролята на колпоскопското изследване при диагностиката на предраккови и ракови заболявания на маточната шийка.

Анализирани са данните от онкопрофилактичен кабинет, Медицински комплекс „Д-р Щерев“ на 127 пациентки при които е извършена прицелна биопсия на маточната шийка под колпоскопски контрол. Успоредно или преди процедурата на пациентите е взета онкоцитонамазка. Пациентите са разделени на две групи – цитологично не сигнализирани с резултати от Pap тест в I-II група и сигнализирани с резултат III-IV група. Данните показват корелация между цитологични и хистологични резултати в цитологично сигнализираната група и липса на такава в не сигнализираната група.

В не сигнализираната група остават не диагностицирани от леки преинвазивни лезии до инвазивен цервикален карцином.

Извършването на рутинна колпоскопия при профилактичен гинекологичен преглед ще редуцира недостатъците на цитологичния метод и допълвайки го ще доведе до по-добри резултати на диагностика и лечение на преинвазивните и рака на маточната шийка.

Ключови думи: онкоцитонамазка, колпоскопия, прицелна биопсия, скрининг.

CAN WE IMPROVE PREGNANCY AND IMPLANTATION RATE IN CASES WITH NON-SELECTIVE EMBRYO TRANSFER WHEN ONLY 1 OR 2 EMBRYOS ARE AVAILABLE?

I Antonova, I Bochev, T Milachich, L Valkova, M Yunakova, P Andreeva, A Shterev;
American Journal of Reproductive Immunology 73 (Suppl. 1) (2015) 29–30

Problem: The surface molecule CD57, originally shown on NK cells, was found also on CD4+ T cells. It was associated with a shorter telomere length, history of cell division and decreased proliferative ability. Tregs are important for the successful pregnancy, as impaired Treg population is linked to an increased risk of spontaneous abortion. Little is known about why Tregs might be dysfunctional or decreased in percentage. In the present study we evaluated Tregs replicative senescence through the expression of CD57 on Tregs as a risk factor for Tregs impairment.

Methods: PBMCs from 10 healthy subjects and 8 patients with recurrent pregnancy loss due to unidentified reason were stained with anti-CD3/CD4/CD45RA/CD25/FOXP3/CD57 antibodies for multi-colour flowcytometry. The data was analysed by FlowJo V9 software. Statistical analysis was performed with GraphPad Prism 6.

Results: In the compartment of CD4+CD45RA+ T cells we found two populations according to the expression of CD57 CD57+ and CD57-. In the control group, the percentage of CD57+ cells was found very low, but increased with the subject age while those of CD57-lymphocytes decreased ($r > 0.5$, $P < 0.05$). The populations of nTregs within them were mainly CD25+ cells, with sustained positive ratio CD25+/CD25-. In the patient group the percentage of CD57+CD4+CD45RA+ T-cells was found higher in comparison with those in controls and the correlation with the subject age was less expressed. In contrast to the controls, patient's nTregs, being mostly CD57+, were found in inverse ratio.

Conclusion: Our results show that the expression of CD57, as a marker for decreased proliferative capability is differently expressed in patients with reproductive failure. Further studies are envisaged to better clarify the mechanisms of the early replicative senescence.

МОЖЕ ЛИ ДА ПОДОБРИМ ПРОЦЕНТА БРЕМЕННОСТИ И ПРОЦЕНТА ИМПЛАНТАЦИИ В СЛУЧАИТЕ С ЕДИН ИЛИ ДВА ЕМБРИОНА ЗА ТРАНСФЕРИРАНЕ?

Антонова И., Бочев И., Милачич Т., Вълкова Л., Юнакова М., Андреева П., Щерев А.

American Journal of Reproductive Immunology 73 (Suppl. 1) (2015) 29-30

Проблем: Повърхностната молекула CD57, която първоначално се проявява в НК клетките, е локализирана и в CD4 + Т клетките. Това е свързано с по-малка дължина на теломерите, история на клетъчното деление и намаляване на пролиферативната способност. Tregs клетките са важни за успешна бременност, като нарушената Tregs популация е свързана с повишен риск от спонтанен аборт. Малко се знае за това, защо Treg клетките може да са нефункционални или с намален процент. В настоящото изследване се оценяват Tregs клетките с репликативно стареене чрез експресията на CD57 на Tregs като рисков фактор за увреждане на Tregs.

Методи: PBMC от 10 здрави индивиди и 8 пациенти с повтарящи се спонтанни аборти с неизяснени причини бяха оцветени с анти-CD3 / CD4 / CD45RA / CD25 / Foxp3 / CD57 антитела за многоцветна поточна цитометрия. Данните бяха анализирани чрез FlowJo V9 софтуер. Статистическият анализ бе извършен с GraphPad Prism 6.

Резултати: В CD4 + CD45RA + Т клетки, открихме две популации, съгласно експресията на CD57 + CD57 и CD57. В контролната група, процентът на CD57+ клетки бе много нисък, но се увеличава с възрастта на пациента, докато тези на CD57-лимфоцити намалява ($R > 0.5$, $p < 0.05$). Популациите на nTregs бяха предимно CD25 + клетки, с трайно положително съотношение CD25 + / CD25. В групата пациенти, процентът на CD57 + CD4 + CD45RA + Т клетки бе с по-високи стойности в сравнение с тези при контролните групи, като корелацията с възрастта на пациентите бе по-малко изразена. За разлика от контролните групи, пациента с nTregs, които са предимно CD57+, бяха открити в обратно съотношение.

Заклучение: Нашите резултати показват, че експресията на CD57, като маркер за намаляване на пролиферативната способност, е различно изразен при пациенти с репродуктивни нарушения. Предвидени са допълнителни изследвания, за по-добро изясняване на механизмите на ранното репликативно стареене.

ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF VAGINAL LACTOBACILLI AGAINST GARDNERELLA VAGINALIS AND PATHOGENS

Petya Andreeva, Atanas Shterev, Svetla Danova

Int. J. Adv. Res. Biol. Sci. (2016). 3(5): 200-207

Abstract

Bacterial Vaginosis (BV) is a vaginal inflammatory disease, related to the high percentage of recurrences and serious obstetric, gynecological and reproductive problems. This is the reason why microbiologists and gynecologists search for new methods in the treatment and prevention of this condition. In this regard, the characterization of the biological activity of vaginal lactobacillus, that have a key role in the healthy homeostasis of the vagina, is an approach that will help uncover the natural mechanisms of the protection of the urogenital tract. **The aim** of the present study is to identify in vitro activity of vaginal lactobacillus, isolated from healthy Bulgarian women (volunteers in the study) in reproductive age. The tests with the panel of pathogenic microorganisms proved a broad spectrum of activity against *E. coli* and other pathogens. **The results**, obtained with cell-free supernatants of Lactobacillus spp strain VLb3, were quite promising and the VLb3 is the strain that inhibits the growth of *G. vaginalis*, one of the main pathogens associated with BV. The selected Bulgarian strains lactobacillus VLb1 and VLb7 produce thermostable metabolites other than lactic acid and active against *E. coli*. Additional biochemical characterization, however, is needed and it is still in progress. **In conclusion**, in the natural microbiota of healthy Bulgarian women there are strains that are perspective and could be developed as a bio-active agents and vaginal probiotics.

АНТИМИКРОБНА АКТИВНОСТ НА ВАГИНАЛНИ ЛАКТОБАЦИЛНИ ЩАМОВЕ СРЕЩУ GARDNERELLA VAGINALIS И ПАТОГЕНИ

Петя Андреева, Атанас Щерев, Светла Данова

Int. J. Adv. Res. Biol. Sci. (2016). 3(5): 200-207

Резюме:

Бактериалната вагиноза е възпалително заболяване на влагалището, свързано с висок процент на рецидиви и сериозни акушерски, гинекологични и репродуктивни проблеми. Ето защо микробиолози и гинеколози търсят нови подходи в лечението и превенцията на това състояние. В тази връзка охарактеризиране на биологичната активност на вагиналните лактобацили, които имат ключова роля за здравословната хомеостаза на вагината е подход който ще спомогне за разкриване естествените механизми на защита на урогениталния тракт. **Целта** на настоящото изследване е да идентифицира *in vitro* активността на вагинални лактобацили, изолирани от здрави български жени в репродуктивна възраст. Тестовите с панел от патогенните микроорганизми показаха широк спектър от активности срещу *E. coli* и други патогени. Обещаващи са **резултатите** получени от свободна от клетки супернатанта от *Lactobacillus spp* VLb3, който инхибира растежа на *G. vaginalis*, един от основните патогени, асоциирани с БВ. Селектираните български щамове лактобацили VLb1 and VLb7 продуцират термостабилни метаболити, различни от млечна киселина, активни срещу *E. coli*. Разбира се необходимо са допълнителни биохимични изследвания, които все още са в процес на изпълнение. **В заключение**, сред естествената микробиота на здрави Български жени се откриват щамове, които са перспективни да бъдат разработвани като био-активни агенти и вагинални пробиотици.

СЪВРЕМЕННИ ТЕНДЕНЦИИ В ЛЕЧЕНИЕТО НА БАКТЕРИАЛНАТА ВАГИНОЗА, монография

П. Андреева:

София 2016: ISBN 978-619-188-074-4

Монографията съдържа подробна литературна справка за най-съвременните научни и клинични постижения в областта на БВ. Разгледани са в детайли таксономичните трудности, епидемиологичните данни, микробиологичните характеристики, патогенезата и клиниката, рисковите фактори, усложненията и най-новите терапевтични схеми за лечение на заболяването. В главата “Екология на вагиналната флора” съдържа най – новите схващания за ролята на лактобацилите и продуцираните от тях антимикробни вещества (органични киселини, водороден перекис, въглероден диоксид, бактериоцини). Интересът към тази нозологична единица в последните години е голям поради факта, че бактериалната вагиноза се асоциира с редица усложнения в областта на акушерството и гинекологията като спонтанни аборти,

преждевременно раждане, постпартални и постоперативни инфекции, неоплазии на маточната шийка, улесняване сероконверсията и заразяването с HIV и други, което е разгледано подробно.

Поради горното както и поради високия процент рецидиви се налага търсене на нови подходи в лечението на тази инфекция. Проведени са клинични и експериментални изследвания, които засягат един нов аспект в профилактиката и лечението на заболяването. Експерименталните изследвания, представляват *in vitro* тестване на ефекта на Metronidazole и някои антибиотици, използвани в гинекологичната практика върху вагинални лактобацили. Изследван е биологичния потенциал на подбрана група лактобацилни щамове и са селектирани щамове лактобацили с антимикробна активност срещу редица уропатогени и *G. vaginalis*, един от основните патогени в микробната асоциация на бактериалната вагиноза. Един от получените резултати е изолираният лактобацилен щам VLb3 от здрави български жени, способен да инхибира растежа на *G. Vaginalis*, както и резултатите от постигнатата *in vitro* анти-бактериална активност на VLb3, VLb1 & VLb7 срещу Gram (-) *Escherichia coli* и Gram (+) *Bacillus subtilis*.

Проведено е клинично изследване на терапевтичният ефект при БВ на пробиотик, съдържащ *L. acidophilus* (LA), сравнен с конвенционален терапевтичен режим, като са постигнати сравними резултати с контролната група, което поставя пробиотиците като обещаваща група препарати в профилактиката и лечението на БВ.

УСПЕШНО ЛАПАРОСКОПСКО ЛЕЧЕНИЕ НА ХЕТЕРОТОПНА БРЕМЕННОСТ, ВЪЗНИКНАЛА СЛЕД ICSI / ЕМБРИО-ТРАНСФЕР НА ЗАМРАЗЕНИ ЕМБРИОНИ – ДОКЛАДВАНЕ НА СЛУЧАЙ

Андреева П, Димитров И

Акушерство и Гинекология 2016

Абстракт:

Наличието едновременно на извънматочна и вътрематочна или хетеротопична бременност е рядко състояние, с докладвана честота от 1/8000 до 1/30 000 при спонтанно-възникналите бременности, но поради все по-честото прилагане на асистирани репродуктивни технологии (АРТ), тази честота достига 0.9% до 1% при забременелите след АРТ. Настоящото изложение представя случай на 36 годишна пациентка, бременна в 9 гестационна седмица, възникнала след *in vitro* оплождане - ембрио-трансфер на два замразени ембриона, получени след процедура ICSI на донорски яйцеклетки. Пациентката посети клиниката поради остра коремна болка. Посредством транс-вагинална ехография

се постави диагнозата хетеротопна бременност – вътрематочна развиваща се бременност и извънматочна – в лява маточна тръба. Направи се лапароскопия в спешен порядък. Интраоперативно се установи тубарна извънматочна бременност и hemoperitoneum – около 1200 мл. Направи се левостранна salpingectomy, като се запази вътрематочната бременност. Към настоящия момент пациентката е в 24 гетсационна седмица и бременността протича безпроблемно. Ние докладваме този случай с цел увеличаване информираността за заболяването и възможността от успешно лапароскопско третиране. Вътрематочната бременност не изключва извънматочната бременност, особено в случаите след in-vitro оплождане.

MOLECULAR REGULATION AND ROLE OF ANGIOGENESIS IN REPRODUCTION

Rizov Momchil, Andreeva Petya, Dimova Ivanka;

Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology 2016

Abstract

Angiogenesis is an essential process for proper functioning of female reproductive system and for successful pregnancy realization. The multitude of factors required for physiological angiogenesis and the complexity of regulation of their temporal-spatial activities contribute to aberrations in human fertilization and pregnancy outcomes. In this article we reviewed the current knowledge of the temporal expression patterns, functions, and regulatory mechanisms of angiogenic factors during folliculogenesis, early implantation/placentation and embryo development, as well as in recurrent spontaneous abortions. Angiogenic factors including VEGFs and ANGPTs have documented roles in the development of primordial follicles into mature antral follicles. They also participate in decidualization, which is accompanied by the creation of an extensive network of vessels in the stromal bed that support the growth of the embryo, the placenta and maintain early pregnancy. During placentation angiogenic and angiomodulatory cytokines, T and B lymphocytes and macrophages affects angiogenesis in a context dependent manner. Defects in angiogenesis at the maternal-fetal interface contribute to miscarriage in humans. The establishment of more polymorphisms in the genes involved in angiogenesis/vasculogenesis, their pathological phenotype and expression, could give opportunities for prediction, creating a therapeutic strategy and treatment of diseases related to female reproductive health and problematic conception.

МОЛЕКУЛЯРНА РЕГУЛАЦИЯ И РОЛЯТА НА АНГИОГЕНАЗАТА ПРИ РЕПРОДУКЦИЯ

Ризов М., Андреева П., Димова И.

Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology 2016

Абстракт: Ангиогенезата е съществен процес за правилното функциониране на женската полова система и за успешното протичане на бременността. Множеството фактори, необходими за физиологичната ангиогенеза и сложността на регулирането на техните времево-пространствени дейности допринасят за аберации в човешката репродукция и резултатите при бременност. В тази статия ние ще преразгледаме настоящите познания на времевите модели на експресията, функциите и регулаторни механизми на ангиогенните фактори по време фоликулогенезата, ранната имплантация / плацентация и развитието на ембриона, както и по време на повтарящи се спонтанни аборти. Ангиогенни фактори, включително и VEGFs и ANGPTs, са доказали ролята си в развитието на примордиалните фоликули в зрели антрални фоликули. Те също участват в децидуализацията, която е придружена от създаването на широка мрежа от кръвоносни съдове в стромалното легло, което поддържа растежа на ембриона, плацентата и подпомага ранната бременност. По време на плацентацията, ангиогенни и невромодулаторни цитокини, Т и В лимфоцити и макрофаги, засягат ангиогенезата. Дефекти в ангиогенезата на майката и плода, допринасят за спонтанен аборт при хората. Създаването на повече полиморфизми в гените, участващи в ангиогенезата / васкулогенеза, патологични фенотипове и експресии, може да даде възможности за прогнозиране, създаване на терапевтична стратегия и лечение на заболявания, свързани с женското репродуктивно здраве и проблемно забременяване.