

СПИСЪК НА РЕЗЮМЕТА

ОТ ПУБЛИКАЦИИ И ГЛАВИ ОТ КНИГИ

НА Д-Р ПЕТЪР ДИМИТРОВ ИВАНОВ, Д

Медицински университет гр. Плевен

Катедра „Химия и Биохимия & Физика и Биофизика“

Сектор Биохимия

1. **Иванов ПД.** Генетични варианти на фактори предразполагащи към тромбофилия и значението им за ранно развитие и повторна изява на дълбока венозна тромбоза и белодробен тромбоемболизъм. Автореферат към дисертационен труд за присъждане на научна и образователна степен „доктор“. 2010. Плевен, МУ, 39 стр.

Background: The pathogenesis of venous thrombembolism (VTE) is multifactorial including genetic, clinical and environment factors. Patients without clearly established risk factor (idiopathic VTE) have had high rate of recurrent incidences with complications of pulmonary hypertension and cor pulmonale.

Objective: The aim of this study was to investigate the association between carrier status for thrombophilic genetic factors and development, early onset and recurrence of VTE.

Design: Retrospective case-control study.

Setting: Tertiary university hospital and basic research laboratory.

Patients: One hundred fifty two patients with VTE and 165 health control subjects were investigated for carrier status of Factor V Leiden (FVL), 20210 G>A prothrombin gene mutation (FII), genetic variant 677 C>T in methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene, A1/A2 polymorphism in platelet Glycoprotein IIb/IIIa (PL A1/A2), polymorphism

4G/5G (PL 4G/5G) in plasminogen activator inhibitor type 1 (PAI-1), protein C activity and homocystein plasma levels.

Results: The carrier status for all five investigated factors significantly differed between patients and controls ($p < 0.0001$). FVL, FII 20210 G>A and PLA1/A2 had significant prevalence in patients in comparison to controls ($p < 0.0001$, $p = 0.037$, $p = 0.009$). The prevalence of FVL, FII 20210 G>A and PL A1/A2 progressively increased in patients with isolated pulmonary embolism (PE), patients with PE and deep venous thrombosis (DVT), and patients with DVT only. The carriers of FVL had high risk for recurrent DVT incidences ($p < 0.015$). Patients, carriers of FVL or FII 20210 G>A, were at high risk for early onset of VTE (the onset of first thromboembolic incidence under 45 years), ($p = 0.047$, $p = 0.068$). The combined presence of two or more thrombophilic factors (FVL+PL A1/A2 or FII 20210 G>A+PL A1/A2) was associated with higher risk of early onset of DVT. Patients with low plasma protein C activity had recurrent VTE incidence in early age (under 45 years), along with arterial thrombosis development. Plasma homocystein level above 15 $\mu\text{mol/l}$, was associated with increased risk of DVT development.

Conclusions: The establishment of carrier status for thrombophilic genetic factors allows an early recognition of patients with high risk for VTE, as well as it permits the individualizing of antithrombotic therapy, and ensures the prevention of recurrent incidence of DVT and PE.

I. СПИСЪК НА ПУБЛИКАЦИИ В ПЕРИОДИЧНИ НАУЧНИ СПИСАНИЯ, СВЪРЗАНИ С ДОКТОРСКАТА ДИСЕРТАЦИЯ.

ПУБЛИКАЦИИ В ЧУЖДИ НАУЧНИ СПИСАНИЯ:

- 2. Ivanov P**, Komsa-Penkova R, Kovacheva K, Ivanov Y, Stoyanova A, Ivanov I, Pavlov P, Glogovska P, Nojarov V. Impact of thrombophilic genetic factors on pulmonary embolism: early onset and recurrent incidences. Lung. 2008;186(1):27-36. (IF 1.495)

The importance of genetic thrombophilic factors in the development of venous thromboembolism has been increasingly recognized. Factor V Leiden (FVL), prothrombin

gene mutation G20210A (FII G20210), genetic variant C677T of the methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) as well as the polymorphism A2 (PIA2) in platelet glycoprotein IIb/IIIa was recently discussed. Study Objectives: We analyzed the contribution of genetic thrombophilic factors to the pathogenesis of pulmonary embolism (PE) and their association with the early onset and recurrence of PE using DNA analysis methods. Patients and Results: In this case-control trial we found thrombophilic genetic variants in 58.8% of 51 patients with PE. FVL found in 23.5% of the patients versus 7.1% of the 98 controls ($p=0.01$), PIA2 IIb/IIIa – in 35.3% versus 14.3% ($p=0.03$), FII G20210A – 5.9% versus 2.0% (NS). Patients with recurrent PE had a very high prevalence of genetic factors 70.4%. High prevalence of FVL was found in patients under 45 years old: 39.3% (OR=14.23; 95% CI: 1.58-330.03, $p=0.01$) as well as in patients with recurrent incidence (37%, OR=7.647; 95% CI: 2.27-26.44, $p=0.001$). FVL was also significantly higher in the subgroup of patients with PE combined with deep venous thrombosis (OR=6.500; 95% CI: 1.81-23.76, $p=0.002$) in comparison with patients with isolated PE (OR=2.261; 95% CI: 0.50-9.69). Conclusions: The carriers of FVL and FII G20210A are at higher risk for early and recurrent PE events. High prevalence of PIA2 in PE patients evidently shows the impact of this polymorphism in PE development. A different treatment should be considered in carriers of thrombophilic defects.

Keywords: inherited thrombophilic genetic factors, pulmonary embolism, risk of early and recurrent onset

ПУБЛИКАЦИИ В НАУЧНИ СПИСАНИЯ В БЪЛГАРИЯ:

3. **Иванов П**, Иванов Я, Комса – Пенкова Р. Вродено предразположение към тромбоза (тромбофилия) и значението и при профилактиката и лечението на венозния тромбоемболизъм. Съвременна медицина 2009;1:33-37.

Венозният тромбоемболизъм (ВТЕ) обикновено е следствие на нарушен баланс между прокоагулантната, антикоагурантна и фибринолитична системи. Множество придобити и вродени фактори повишават рискът към тромбоза. Целта на настоящият обзор е да представи значението на вродената тромбофилия за развитието, лечението и профилактиката на ВТЕ. Най-често срещаните тромбофилични фактори – мутацията във фактор V от кравосъсирването - Фактор V Leiden (FVL) и мутация G20210A в гена на протромбина увеличават рискът от поява на първи инцидент съответно 3 до 7 и около три пъти. Пациенти носители на тези мутации имат около 1,4 пъти повишен риск от повторение на ВТЕ, спрямо неносители на генетични дефекти. Доказано е

предимството на по-продължителната профилактична антикоагулантна терапия (поне 12 месеца) при носителство на тромбофилични мутации. Въз основа на относително високата честота на FVL и мутация G20210A в протромбиновия ген (съответно между 3 и 7% и 3%) в Кавказката раса, е препоръчителен скрининг за тези мутации при високо рискови пациенти, с цел предотвратяване на следващ инцидент на ВТЕ.

Ключови думи: Венозен тромбоемболизъм, вродени тромбофилични фактори, риск от тромбоза, профилактика.

4. **Иванов П,** Стоянова А, Комса – Пенкова Р, Бешев Л, Матков О, Иванов И. Значение на повишените плазмени нива на хомоцистеин за развитието на дълбоки венозни тромбози. Флебология и ангиология 2009;2:66-71.

Целта на настоящето проучване бе да се проследи връзка между носителството на полиморфизмът C677T (ТТ генотип) в гена на метилентетрахидрофолат редуктазата (MTHFR), повишените нива на хомоцистеин и развитието на дълбоки венозни тромбози (ДВТ). От 80 пациенти с ДВТ и 145 здрави индивиди беше установено носителство на ТТ генотип при 15 (18,8%) от пациентите и 20 (13,8%) от контролите. Шестдесет процента от пациентите и 5% от контролите с ТТ генотип имаха повишено ниво на хомоцистеин в кръвта над 15.9 $\mu\text{mol/l}$ ($p=0.002$). Пациентите носители на други тромбофилични фактори, предразполагащи към ДВТ (фактор V Leiden, мутация G20210A в гена на протромбина) имаха умерено повишени стойности на хомоцистеина (от 12.5 до 15.9 $\mu\text{mol/l}$), докато пациентите носители само на ТТ генотип имаха концентрация на хомоцистеина над 15.9 $\mu\text{mol/l}$. Носителите на полиморфизмът C677T в MTHFR с повишен над 15.9 $\mu\text{mol/l}$ хомоцистеин в кръвта са с повишен риск от развитие на ДВТ. Налага се индивидуално прецизиране на риска от развитие на ДВТ при носители на полиморфизмът C677T и повишен плазмен хомоцистеин в зависимост от наличието на други вродени или придобити фактори, предразполагащи към тромбоза.

Ключови думи: дълбока венозна тромбоза, MTHFR, хомоцистеин, вродени тромбофилични фактори.

5. **Иванов П**, Иванов Я, Комса – Пенкова Р, Иванов И, Матков О, Бешев Л. Полиморфизъм А2 в тромбоцитен гликопротеин IIb/IIIa при пациенти с дълбоки венозни тромбози. Съвременна медицина 2008;4:29-34.

Целта на настоящето проучване бе да се изследва значението на носителството на полиморфизъм А2 (PLA2) в тромбоцитния гликопротеин IIb/IIIa (GP IIb/IIIa) за развитието на дълбока венозна тромбоза (ДВТ), и приноса на това носителство за клиничната проява в комбинация с други тромбофилични фактори. Седемдесет и пет пациенти с ДВТ и 80 здрави индивиди бяха изследвани за носителство на PLA2 в GP IIb/IIIa и тромбофиличните фактори: Фактор V Leiden (FVL) и G20210A мутация в протромбиновия ген (FII G20210A). Установена е сигнификантна разлика в носителството на PLA2 при пациенти с ДВТ в сравнение със здрави индивиди съответно 40% и 16.3% (OR: 3.514; 95% CI 1.557- 8.022, p=0.002). Носителството на PLA2 в комбинация с други тромбофилични фактори FVL или FII G20210A значително усилва клиничната проява: увеличава честота на проявата на ДВТ и сигнификантно намалява възрастта на първия инцидент. При пациентите носители на PLA2 в комбинация с FVL или G20210A със статистически достоверна разлика (p=0.039) се установи, че първия инцидент преди 45 г. възраст настъпва по-често, в сравнение с пациенти носители само на FVL или FII G20210A. Средната възраст на изява на първия инцидент на ДВТ при пациентите носители само на FVL или FII G20210A беше 47,2 г., докато при тези с комбинирано носителство на PLA2 с FVL или FII G20210A беше сигнификантно по-ниска – 36,4 г. В това изследване е установена сигнификантна връзка между носителството на PLA2 и риска от развитието на ДВТ. Носителството на PLA2 в комбинация с други тромбофилични фактори повишава рискът от развитие на ДВТ в млада възраст. Рутинното изследване за носителството на PLA2 ще прецизира възможен риск за повторен инцидент на ДВТ и ще определи поточно необходимите профилактични мероприятия.

Ключови думи: полиморфизъм А2 в тромбоцитния гликопротеин IIb/IIIa, дълбока венозна тромбоза, изява в млада възраст.

6. **Иванов П**, Ковачева К, Комса – Пенкова Р, Иванов Я, Павлов П, Ножаров В. Генетични фактори за тромбофилия при пациенти с белодробен тромбемболизъм. Медицински преглед 2006;1:78-83.

Белодробния тромбемболизъм (БТЕ) е състояние: започващо с периферна венозна тромбоза, последваща емболизация и ретромбоза в клоновете на белодробната артерия.

Водеща роля в патогенезата му имат отклоненията в коагулационния статус, с повишена склонност към формиране на тромби (тромбофилия). Фактор V Leiden (FVL), мутация G20210A в протромбиновия ген, мутация C677T в гена на метилентетрахидрофолат редуказата (MTHFR) и полиморфизмът PA1/PA2 в гена на тромбоцитния гликопротеин IIb/IIIa (GP IIb/IIIa) са най-честите генетични фактори, водещи до предразположение към тромбози и тромбоемболични заболявания. Цел на проучването беше да се определи честотата на носителството на тези генетичните фактори за тромбофилия сред пациенти с прояви на БТЕ, както и ролята им за ранното начало и по-често развитие на съдови инциденти. Чрез ДНК анализ бяха изследвани общо 32 пациенти с инциденти на БТЕ и 25 клинично здрави индивиди (контролната група). Общо при 18 (56%) от изследваните болни с БТЕ се доказва носителство на поне един от изследваните генетични дефекта, в сравнение с 4 индивида (16%) от контролната група ($p=0.0005$). Най-честия генетичен дефект, открит в изследваната група е FVL – с честота 25%, при честота в контролната група – 8% ($p=0.04$). Носителство на поне един генетичен дефект беше установено при 65% от пациентите с рецидивираща форма на БТЕ и при 74% – с първи инцидент на БТЕ на възраст под 45 години. В тези групи особено висока, в сравнение с контролите, беше честотата на FVL и G20210A мутация в протромбиновия ген, което подчертава клиничната им значимост за тази патология. Изследването за носителство на генетични дефекти за тромбофилия позволява откриване на пациенти с по-висок риск за развитие на тромбози и изработване на индивидуален подход за терапия и профилактика на следващи съдови инциденти.

Ключови думи: белодробен тромбоемболизъм, генетични фактори, предразположение, тромбофилия.

7. **Ivanov P**, Gecheva S, Komsa-Penkova R, Kovacheva K, Konova E, Beshev L, Matkov O, Kamenova A. Recurrent vascular thrombosis in patient with genetic variant C677T of the methylenetetrahydrofolate reductase gene. *Clinical Application of Immunology* 2004;3:420-423.

Recent studies have demonstrated association between hyperhomocysteinemia (hyper-tHcy) and premature incidence of arterial and venous thrombosis as well as recurrent pregnancy loss in second trimester. One of the most common causes for hyper-tHcy is the genetic variation C677T in methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene. The case of

a 36 years old female was reported with recurrent artery brachialis thrombosis due to hyper-tHcy, leading to development of gangrene of the left arm. The female has obstetric complications: two spontaneous abortions in second trimester of pregnancy and incidence of deep venous thrombosis after second delivery, hydrocephalus. The patient was tested for Factor V Leiden, G20210A prothrombin gene mutation, genetic variation C677T in MTHFR gene and polymorphism PA1/PA2 in platelet glycoprotein IIb/IIIa. The allele-specific restriction DNA analysis was used. Protein C activity was measured. We have founded homozygous carrier for genetic variation C677T in MTHFR gene. For preventing from recurrent vascular incidences in patients with this genetic variation it is appropriate to include high doses of Vit. B6, B12 and folic acid in the therapy for skipping the metabolic block in the metabolism of methionine.

Keywords: genetic variation, axillary artery thrombosis, obstetric complications, hyperhomocysteinemia, inherited risk factor

II. СПИСЪК НА ПУБЛИКАЦИИ В ПЕРИОДИЧНИ НАУЧНИ ИЗДАНИЯ, КОИТО НЕ СА СВЪРЗАНИ С ДОКТОРСКАТА ДИСЕРТАЦИЯ.

ПУБЛИКАЦИИ В ЧУЖДИ НАУЧНИ СПИСАНИЯ:

8. Tüttelmann F1, **Ivanov P**, Dietzel C, Sofroniou A, Tsvyatkovska TM, Komsa-Penkova RS, Markoff A, Wieacker P, Bogdanova N. Further insights into the role of the annexin A5 M2 haplotype as recurrent pregnancy loss factor, assessing timing of miscarriage and partner risk. *Fertil Steril*. 2013;100(5):1321-5. (IF 4.295)

Context: The M2 haplotype in the promoter of the *ANXA5* gene has been shown to be associated with recurrent pregnancy loss (RPL). **Objective:** The aim of the study was to analyse the influence of M2/*ANXA5* on timing of RPL. **Design and Setting:** German (N = 243) and Bulgarian (N = 236) women with RPL and control groups were genotyped for *ANXA5* promoter haplotypes by direct sequencing. **Patients:** Patients included women with two or more pregnancy losses. **Main Outcome Measures:** An association analysis of *ANXA5* promoter genotypes with timing of RPL was performed. **Results:** The M2 haplotype in *ANXA5* was associated with overall RPL risk compared with population controls in both German (odds ratio, OR 1.7, 95% confidence interval 1.2 - 2.5) and Bulgarian (1.5, 0.9 - 2.4) study groups as well as in meta-analysis of both groups (combined OR 1.6, 1.2 - 2.1, $P = 0.003$). After patients were stratified according to foetal development at the time of pregnancy loss, M2 carriership was highest in women with 'early' foetal losses between 10 and 15 gestational weeks with 27.1% in German and 24.0% in Bulgarian women. Fittingly, the strongest association of M2 was found for these women in both populations and in the meta-analysis (combined OR 1.9, 1.3 - 3.0, $P = 0.003$). **Conclusions:** M2/*ANXA5* is a RPL risk factor with most pronounced effects between 10 and 15 gestational weeks that relates to a period of pregnancy, when vascular remodelling is most active to accomplish the transition from high- to low-resistance blood vessels.

Keywords: M2/*ANXA5*, *ANXA5*, annexin A5, recurrent pregnancy loss, risk factor.

9. Simone B, De Stefano V, Leoncini E, Nicolotti N, De Feo E, Rossi E, Akar N, Almawi WY, Angchaisuksiri P, Canonico M, Cantu C, Cima S, Cushman M, den Heijer M, Ducros V, Eid SS, Emmerich J, Fernandez-Miranda C, Folsom AR, Gemmati D, **Ivanov P**, Le Cam-Duquez V, Lichy C, Martinelli I, Nieto JA, Ogunyemi D, Oguzulgen KI, Okumus G, Penco S, Shmeleva VM, Stegnar M, Szczeklik A, Torres JD, Vaya A, Zacho J, Ricciardi W, Boccia S. Risk of venous thromboembolism associated with single and combined effects of Factor V Leiden, Prothrombin 20210A and Methylenetetrahydrofolate reductase C677T: a meta-analysis involving over 11,000 cases and 21,000 controls. *Eur J Epidemiol.* 2013;28(8):621-47. **(IF 5.147)**

BACKGROUND: Genetic and environmental factors interact in determining the risk of venous thromboembolism (VTE). The risk associated with the polymorphic variants G1691A of factor V (Factor V Leiden, *FVL*), G20210A of prothrombin (*PT20210A*) and C677T of methylenetetrahydrofolate reductase (*C677T MTHFR*) genes has been investigated in many studies. **METHODS:** We performed a pooled analysis of case-control and cohort studies investigating in adults the association between each variant and VTE, published on Pubmed, Embase or Google through January 2010. Authors of the eligible papers were invited to provide all the available individual data for the pooling. The Odds Ratio (OR) for VTE associated with each variant, individually and combined with the others, were calculated with a random effect model, in heterozygotes and homozygotes (dominant model for *FVL* and *PT20210A*; recessive model for *C677T MTHFR*). **RESULTS:** We analysed 37 databases, including 11,239 cases and 21,521 controls. No significant association with VTE was found for homozygous *C677T MTHFR* (OR: 1.38; 95% confidence intervals [CI]: 0.98 – 1.93), whereas the risk was increased in carriers of either *FVL* or *PT20210A* (OR=4.38; 95%CI: 3.48-5.51; and OR=2.80; 95%CI: 2.25-3.48, respectively) and in double carriers (OR=3.42; 95%CI 1.64-7.13). The stratified analyses showed a stronger effect of *FVL* on individuals ≤ 45 years (p -value for interaction = 0.036) and of *PT20210A* in women using oral contraceptives (p -value for interaction = 0.045). **CONCLUSIONS:** In this large pooled study, *FVL* and *PT20210A* were confirmed to be moderate risk factors for VTE, whereas no effect was found for *C677T MTHFR*. Notably, double carriers of the two genetic variants produced an impact on VTE risk weaker than previously thought

Keywords: Venous thromboembolism, genetic susceptibility, Factor V Leiden, Prothrombin G20210A, Methylenetetrahydrofolate reductase C677T.

10. Tsvetkova-Vicheva V, Velkova A, **Ivanov P**, KomsaPenkova R. The Arg16Gly Polymorphism in the B2-Adrenergic Receptor Gene is Associated with Bronchial Hyperresponsiveness and Allergic Rhinitis in the Bulgarian Population. *Biotechnology & Biotechnological Equipment*. 2013; 27:2, 3700-3702. **(IF 0.379)**

Bronchial Hyperresponsiveness (BHR) is a risk factor for asthma but it can be observed in allergic rhinitis (AR) and healthy subjects, too. The mechanisms of genetic susceptibility to BHR are unknown. In general, it is thought to result from both genetic and environmental factors. Some studies have demonstrated that nonspecific airway hyperresponsiveness is associated with a specific β 2-adrenergic receptor (β 2-AR) genotype in asymptomatic healthy subjects. The present study was performed to determine the impact of single nucleotide polymorphism (SNP) on allergic rhinitis patients with evidence for bronchial hyperresponsiveness. One hundred allergic rhinitis patients analyzed for BHR and forty healthy controls were genotyped for polymorphism of the β 2-AR gene. Nonspecific airway hyperresponsiveness was measured using the methacholine bronchoprovocation (BPT) test. Polymerase chain reaction (PCR) was used to identify (Arg16/Gly) polymorphism at codon 16 in the β 2-AR gene. It was observed that allergic rhinitis patients who are homozygous for the Gly16 allele are more responsive to methacholine than patients who carry the Arg16 allele.

Keywords: bronchial hyperresponsiveness, single nucleotide polymorphism, arginine, glycine, methacholine, β 2- adrenergic receptor gene.

11. **Ivanov P**, Tsvyatkovska T, Konova E, Komsa-Penkova R. Inherited Thrombophilia and IVF Failure: The Impact of Coagulation Disorders On Implantation Process. *Am J Reprod Immunol*. 2012;68(3):189-98. **(IF 3.317)**

In connection with the embryo acceptance process after IVF procedure, endometrial cells surface receptors, extracellular matrix molecules, endothelium and blood circulation factors were involved in remodelling of endometrium. Plasminogen activator inhibitor type 1 plays a significant role during the early phases of placental vascular remodelling and regulates the trophoblast invasion through controlling plasmin activity. Endometrial cell surface protein integrin α V/ β 3, responsible for the adhesion of the embryo, has had also the same subunit β 3, which is component of integrin α IIb/ β 3 connected with platelet aggregability. Prothrombin furthermore has had a debatable effect upon endothelial and mesenchymal cells and possible contribution on embryo vascular development. Confoundable data has been present about the role of coagulation factor V and its role for implantation.

These and other coagulation factors have relatively common gene polymorphisms which enhanced their activity. This review discusses the effect of increased coagulation activity on implantation process which is not yet fully established. The establishment of the positive or negative impact of mother hypercoagulability on the success of embryo implantation after ART could determine the timing of preventing anticoagulant therapy in women with history of early embryo loss.

Keywords: assisted reproduction, implantation failure, inherited thrombophilia.

12. Lukanov TH, Veleva GL, Konova EI, **Ivanov PD**, Kovacheva KS, Stoykov DJ. Levels of platelet-leukocyte aggregates in women with both thrombophilia and recurrent pregnancy loss. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2011;17(2):181-7. **(IF 0.440)**

The aim of our study was to investigate the significance of platelet-leukocyte aggregates (PLA) in women with recurrent pregnancy loss (RPL) as well as to identify association between common thrombophilic factors and whole blood levels of PLA in these patients. We measured PLA by whole blood flow cytometry in 66 non pregnant women with hereditary and/or acquired thrombophilia and RPL, classified to 3 study groups, according to the type of losses (first, second, and third trimester) and 35 age matched healthy controls. Platelet-leukocyte aggregates levels in all study groups were significantly increased compared to the control group (median values 2.13%, 2.32%, and 2.41%, vs median value in the control group 1.39%, $P < .05$ for all comparisons). Women with a single thrombophilic factor and women with combination of thrombophilic factors did not differ significantly as regards the PLA levels (2.13% vs 2.27%, $P = .4$). This study suggests that PLA may have a role in the pathogenesis of RPL in women affected by hereditary or acquired thrombophilia.

Keywords: platelet-leukocyte aggregates, recurrent pregnancy loss, thrombophilia, flow cytometry

13. **Ivanov PD**, Komsa-Penkova RS, Konova EI, Tsvyatkovska TM, Kovacheva KS, Simeonova MN, Tanchev SY. Polymorphism A1/A2 in the cell surface integrin subunit $\beta 3$ and disturbance of implantation and placentation in women with recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril*. 2010;94(7):2843-5. **(IF 3.958)**

Objective: To evaluate the role of polymorphism A1/A2 (PL A1/A2) in beta3 subunit of integrins $\alpha V/\beta 3$ and $\alpha IIb/\beta 3$ in the increased risk for the development of embryonic and fetal recurrent pregnancy loss (RPL). Design: Retrospective case-control

study. Setting: Tertiary university obstetrics unit and basic research laboratory. Patients: 191 women with RPL before 10 weeks of gestation, 67 women with RPL between 10 and 20 weeks of gestation and 165 healthy women without RPL. Interventions: standard diagnostic procedures to exclude the most common confirmable causes for RPL. Main Outcome Measures: PL A1/A2 was evaluated by PCR techniques and adjusted for Factor V Leiden and prothrombin gene mutation 20210 G>A. Results: PL A1/A2 was significantly associated with RPL<10 weeks of gestation (29.3% versus 16.4% in controls, $p=0.006$), but it was much more pronounced in women with RPL>10 weeks of gestation (41.8%, $p<0.0001$). A border significant difference ($p=0.084$) was found between women with RPL before and after 10 weeks of gestation, concerning PL A1/A2. Conclusions: A distinct role of PL A1/A2 in the processes of implantation and placentation was found. The higher frequency of this polymorphism in women with RPL>10 weeks of gestation outlined the leading impact of PL A1/A2 on placental microthrombosis development.

Keywords: integrin $\alpha V/\beta 3$; integrin $\alpha IIb/\beta 3$; polymorphism A1/A2; embryonic and fetal recurrent pregnancy loss.

14. **Ivanov PD**, Komsa-Penkova RS, Konova EI, Kovacheva KS, Simeonova MN, Popov JD. Association of inherited thrombophilia with embryonic and postembryonic recurrent pregnancy loss. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2009;20(2):134-40. **(IF 0.505)**

Objectives: To investigate the impact of maternal inherited thrombophilia: Factor V Leiden (FVL) and prothrombin gene mutation (FII G20210A) for the development of recurrent pregnancy loss (RPL) in embryonic and postembryonic periods. **Methods:** A total of 153 patients were analysed for FVL and FII G20210A according to placenta gestation: 94 women with embryonic loss in the first 9 weeks of gestation (wg) and 59 women with postembryonic (early fetal) loss in 10 - 13 wg. Control group consisted of 100 healthy women with at least one uncomplicated full-term pregnancy. **Results:** FVL prevalence was not significantly higher in women with pregnancy loss in first 9 wg (9.6%), compared to controls (7%) (OR 1.41, 95%CI 0.454-4.416, $p>0.05$), but it was much more pronounced in women with postembryonic loss (10 - 14 wg) - 18.6%, (OR 3.05, 95%CI 1.010-9.387, $p=0.047$). FII G20210A was significantly higher in both groups with embryonic (17%) and early fetal losses (16.9%) as compared to controls (3%), (OR 6.63, 95%CI 1.731-29.752, $p=0.003$; OR 6.60, 95%CI 1.572-31.856, $p=0.006$). **Conclusions:** FII G20210A is associated significantly with an increased risk of early RPL throughout the entire first trimester. FVL was significantly

higher only in early fetal period after starting of placentation process but not associated with embryonic RPL. These results suggested that the first trimester should be viewed rather as a heterogeneous interval with different relation to FVL in the embryonic and postembryonic fetal period. Genetic testing should be applied according the diverse contribution of thrombophilic markers to embryonic and postembryonic period.

Keywords: inherited thrombophilia, recurrent embryonic and postembryonic pregnancy loss.

ПУБЛИКАЦИИ В НАУЧНИ СПИСАНИЯ В БЪЛГАРИЯ:

15. **Иванов П**, Лалева П, Иванов М, Комса-Пенкова Р, Измаилов А Бешев Л.

Вродени промени в тромбоцитната агрегация като рисков фактор за венозна тромбоза. Медицински преглед.2014;50(1):33-37.

Дълбоката венозна тромбоза (ДВТ) като самостоятелна нозологична единица или усложнение на друг патологичен процес често остава без изяснена причина. Освен известните провокиращи рискови фактори, често ДВТ може да е свързана с вродени промени в кръвосъсирването. Наред с типични за венозната тромбоза тромбофилични фактори като Фактор V Leiden (FVL) и мутацията в гена на протромбина (FII 20210 G>A) се обсъждат и други вродени предразположения. Целта на настоящето проучване бе да се изследва значението на носителството на полиморфизъм A1/A2 (PL A1/A2) в тромбоцитния гликопротеин IIb/IIIa (GP IIb/IIIa) за развитието на дълбока венозна тромбоза (ДВТ) и приноса на PL A1/A2 за клиничната проява в комбинация с други тромбофилични фактори. Осемдесет пациенти с ДВТ и 103 здрави индивида бяха изследвани за носителство на PLA2 в GP IIb/IIIa и тромбофиличните фактори Фактор V Leiden (FVL) и G20210A мутация в протромбиновия ген (FII G20210A). Установена се сигнификантна разлика в носителството на PLA2 при пациенти с ДВТ в сравнение със здрави индивиди съответно 41,3% и 17,5% (OR: 3,5; 95% CI 1,7- 7,4, p=0,001). Носителството на PL A1/A2 в комбинация с други тромбофилични фактори FVL или FII 20210 G>A значително увеличава честота на ДВТ и значимо намалява възрастта на проява на първия инцидент. При носители на PL A1/A2 в комбинация с FVL или G20210A със статистически достоверна разлика (p=0,022) се установи, че първия инцидент преди 45 г. възраст настъпва по-често, в сравнение с пациенти носители само на FVL или FII 20210 G>A. Средната възраст на изява на първия инцидент на ДВТ при

пациентите носители само на FVL или FII G20210A беше 47,2 г., докато при тези с комбинирано носителство на PL A1/A2 с FVL или FII G20210A беше значимо по-ниска – 36,4 г. В това изследване е установена сигнификантна връзка между носителството на PL A1/A2 и риска от развитието на ДВТ, а също така повишен риск от развитие на ДВТ в млада възраст при носителството на PL A1/A2 в комбинация с други тромбофилични фактори. Използването на PL A1/A2 в панела от тромбофилични изследвания допълнително уточнява риска от развитие на тромбоза при пациенти с ДВТ и има отношение към профилактичните мерки за предотвратяване на следващи инциденти на венозна тромбоза.

Ключови думи: полиморфизъм A1/A2 в тромбоцитен гликопротеин IIb/IIIa, дълбока венозна тромбоза, изява в млада възраст.

16. **Иванов П,** Цвятковска Цв, Комса-Пенкова Р, Камбурова З, Конова Е, Танчев Ст. Обсъждане значението на вродени тромбофилични фактори съобразно популационната им честота. Медицински преглед.2013;49(4):50-54.

Вроденото предразположение към развитие на артериални и венозни тромбози (тромбофилия) се обсъжда като важна част от определянето на риска от повторни съдови инциденти. Носителството на тромбофилични фактори варира в широки граница сред отделните раси и географски региони, което налага уточняването на конкретното носителство за съответната популация за да се уточни мястото на вродената тромбофилия за развитието на тромбоза. В настоящето проучване бяха изследвани 155 индивида (70 мъже и 85 жени) на средна възраст 38,9 г. без анамнеза на венозни или артериални тромбози за носителство на фактор V Leiden (FVL) и мутация в гена на протромбина (FII) 20210 G>A. Установи се 7,1% носителство на FVL сред изследвана група здрави индивиди. Разпределението на FVL бе еднаква през мъжете и жените. Един индивид беше носител на FVL в хомозиготно състояние (0,6%). FII 20210 G>A се установи в 3,9% от изследваните индивиди. Не беше установено хомозиготно носителство на мутацията. Поради мултифакторната генеза на вроденото предразположение към тромбоза и относително високата честота на FVL и FII 20210 G>A сред здравата популация се налага индивидуализиране на подхода при консултация на пациенти с преживяни съдови инциденти и установено носителство на тромбофилични фактори.

Ключови думи: тромбофилични фактори, популационно разпределение.

17. Иванов М, Гечева Св, **Иванов П**, Лалева П, Стаменов Б, Комса-Пенкова Р, Иванов И, Иванов Вл. Носителство на полиморфизъм A1/A2 в тромбоцитен гликопротеин IIb/IIIa при пациенти с исхемичен мозъчен инсулт. Медицински преглед 2012;48(4):41-45.

Наред с класическите рискови фактори за развитие на исхемичен мозъчен инсулт (ИМИ) като тютюнопушене, аритмия от предсърдно мъждене, сърдечна недостатъчност, дислипидемия, артериална хипертония, в последно време се обсъжда значението на унаследени генетични фактори за риска от развитие на артериални оклузивни заболявания. Възможен рисков фактор за ИМИ може да бъде полиморфизма A1/A2 (PL A1/A2) в тромбоцитния гликопротеин IIb/IIIa, повишаващ тромбоцитната агрегация. Настоящото проучване изучава зависимостта между носителството на PL A1/A2 и развитието на ИМИ при 30 пациенти с мозъчно оклузивно заболяване, сравнено с носителството 60 индивиди без анамнеза за артериални и венозни тромбози. Сигнификантна разлика в носителство на PL A1/A2 бе открита при сравнение на генетичния статус сред пациенти с ИМИ и контролна група (съответно 43,3% и 18,3%, OR=3,41, 95% CI (1,16 – 10,14, p=0,02). Носителството на полиморфизма сред пациентите – жени бе значително по-високо в сравнение с това при мъжете (съответно 63,6% и 31,6%). Изследвания проведени в по-голям мащаб, включващи проучването на други вродени предразполагащи към тромбоза фактори допълнително биха потвърдили установената връзка между PL A1/A2 и развитието на ИМИ. Установяването на носителството на PL A1/A2 при индивиди с преживян ИМИ има отношение към провеждането на антиагрегантна терапия предвид установената резистентност към аспирин при наличие на полиморфизма.

Ключови думи: полиморфизъм A1/A2, тромбоцитна агрегация, исхемичен мозъчен инсулт.

18. **Иванов П**, Гечева Св, Цвятковска Цв, Георгиева Г, Комса – Пенкова Р, Конова Е, Симеонова М, Танчев Ст. Вродени тромбофилични фактори при жени с вторичен инфертилитет. Akush Ginekolo (Sofia). 2012;51(4):3-7

Поради наличието на допълнителни усложняващи протичането на бременността фактори, като цервикална недостатъчност и прекарани вътрематочни инфекции

изясняването на причините за вторичния инфертилитет (ВИ) е трудно постижима цел. В настоящето проучване се оцени значението на пет тромбофилични фактора за възникването на вторичен инфертилитет при 35 жени с два или повече спонтанни аборта преди 14 гестационна седмица, настъпили след раждането на поне един жизнеспособен плод, при сравнение с носителството при 70 жени без репродуктивни неудачи. Осем от 35 жени с вторичен инфертилитет (25,7%) бяха носители на Фактор V Leiden (FVL) или мутация 20210 G>A в гена на протромбина (FII) сравнено с 8,6% носителство в контролна група (6 от 70 жени), (OR: 3,7, 95% CI: 1,05-13,2, p=0,038). FVL се установи при пет жени с ВИ (14,3%), а FII 20210 G>A при четири (11,4%), сравнено съответно с 5,7% и 2,9% носителство при контроли. Носителството на останалите три тромбофилични фактора 677 C>T (TT генотип) в MTHFR, полиморфизъм A1/A2 в тромбоцитен гликопротеин IIb/IIIa и полиморфизъм 4G/5G (4G/4G генотип) в PAI-1 беше съответно 11,4%, 28% и 30,8% при пациенти и 14,3%, 17,1% и 24,3% при контроли, без сигнификантна разлика в носителството между двете групи. Въпреки наличието на допълнително, затрудняващи оценката фактори, при жените с вторичен инфертилитет се определи значимо влияние на вродената тромбофилия за възникването на спонтанна загуба на плода, което налага изследване, консултиране и проследяване на вторичния инфертилитет, както първичния.

Ключови думи: вродена тромбофилия, повтарящи де спонтанни аборти, вторичен инфертилитет.

19. **Иванов П**, Гечева Св, Цвятковска Цв, Измаилов Ал, Комса – Пенкова Р, Ковачева К, Конова Е, Симеонова М, Танчев Ст. Полиморфизъм A1/A2 в гена на тромбоцитен интегрин бета3 при жени с интраутеринна смърт на плода. *Akush Ginekol (Sofia)*. 2012;51(4):8-12.

Носителството на тромбофилични мутации от страна на майката се определя като рисков фактор за настъпване на репродуктивни неудачи, но до момента значението на не всички фактори е добре изяснено. Значението на носителството на полиморфизъм A1/A2 (PL A1/A2) в тромбоцитния интегрин бета3 е тема на настоящото проучване. Седемдесет жени с интраутеринна смърт на плода (ИУСП) и мъртво раждане след 20 гестационна седмица и 100 жени без анамнеза за репродуктивни неудачи бяха изследвани за носителството на PL A1/A2. Носителството на PL A1/A2 бе по-високо сред жените с ИУСП в сравнение с контролна група, без разликата да достига

статистическа значимост (съответно 28,3% and 17%, OR= 1,93; 95% CI: 0,84 – 4,45). След рандомизиране на пациентите по отношение носителството на Фактор V Leiden (FVL) и мутацията 20210 G>A в гена на протромбина (FII), носителството на PL A1/A2 остана по-високо при жените с ИУСП без да достига статистически значима разлика (28,2% OR= 1,92; 95% CI: 0,78 – 4,75). Комбинираното носителство на PL A1/A2 с FVL или FII 20210 G>A беше достоверно по-високо при пациенти в сравнение с контроли (съответно 20% and 2%, $p<0,0001$). Независимо значение на PL A1/A2 за възникването и развитието на ИУСМ не се установи, но може да се приеме ролята му като допълнителен фактор при комбинирано носителство на тромбофилични фактори.

Ключови думи: полиморфизъм A1/A2 в тромбоцитен гликопротеин бета3, интраутеринна смърт на плода, комбинирано носителство на тромбофилични фактори.

20. **Иванов П**, Комса – Пенкова Р, Конова Е, Гечева Св, Иванов Ив, Ковачева К, Симеонова М, Танчев Ст. Съчетано носителство на тромбофилични фактори при жени с късни спонтанни аборти. *Akush Ginekol (Sofia)*. 2011;50(3):8-12.

Целта на настоящето проучване бе да оцени ролята на комбинираното носителство на два или повече вродени тромбофилични фактора за риска от развитие на повтарящи се късни спонтанни аборти. За носителство на полиморфизъм 4G/5G (PL 4G/5G) – генотип 4G/4G в гена на плазминоген активатор инхибитор тип 1 (PAI-1), Фактор V Leiden (FVL) и мутацията 20210 G>A в гена на протромбина (FII) бяха изследвани 52 жени с два или повече спонтанни аборта между 10 и 20 гестационна седмица (гс), както и 125 жени без репродуктивни неудачи имащи поне една нормално протекла бременност завършила с раждането на жив доношен плод. Съчетаното носителство на два фактора се срещаше по-често при жените с репродуктивни неудачи (7,7%) в сравнение с носителството в контролна група (3,2%), (OR=2,52, 95% CI (0,5 – 12,62), $p>0,05$). Най-често срещаната комбинация от фактори беше съчетаното носителство на FVL с PL 4G/5G – съответно 5,8% и 0,8% при жени с репродуктивни неудачи и контролна група (OR=7,59, 95% CI (0,68 – 191,04, $p>0,05$). Поради относително малката група изследвани жени, резултатите не достигат статистически значима разлика при сравнение носителството на тромбофилични фактори при пациенти и контролна група. Потвърждаването в по-големи проучвания на установената слаба зависимост между съчетаното носителство на два тромбофилични фактора и повишаване риска от

настъпване на спонтанен аборт след 10 гс има отношение към по-прецизното провеждане на антикоагулантна профилиактика при последваща бременност при жени с вродена тромбофилия.

Ключови думи: повтарящи се спонтанни аборти между 10 и 20 гестационна седмица, съчетано носителство на тромбофилични фактори, антикоагулантна профилиактика през бременността.

21. **Иванов П**, Комса – Пенкова Р, Иванов Ив, Конова Е, Ковачева К, Симеонова М, Танчев Ст. Активност на плазминоген активатор инхибитор - 1 при жени с повтарящи се ранни спонтанни аборти. *Akush Ginekol (Sofia)*. 2010;49(5):3-8.

Целта на настоящето проучване бе да проследи връзката между носителството на полиморфизъм 4G/5G - генотип 4G/4G в гена на плазминоген активатор инхибитор тип 1 (PAI-1) и повишаването на риска от развитие на повтарящи се спонтанни аборт преди 10 гестационна седмица (гс). Полиморфизмът 4G/5G, както и фактор V Leiden (FVL), мутацията в гена на протромбина (FII) 20210 G>A и еднонуклеотидната замяна 677 C>T в гена на метилентетрахидрофолат редуктазата (MTHFR) бяха изследвани при 110 жени с два или повече спонтанни аборта преди 10 гс и при 97 жени без репродуктивни неудачи, имащи поне една бременност, завършила с раждането на здраво дете. Сигнификантна разлика беше установена при сравнението на носителството на PL 4G/5G между жените със спонтанни аборти и контролна група (носителство на полиморфизма съответно 41,8% и 26,8%, OR: 1,96, 95% CI: 1,05-3,69, p=0,034). Статистически значимата разлика между двете групи се запази и след изключване на жените носители на FVL, FII 20210 G>A и 677 C>T в MTHFR (носителство на полиморфизма съответно 44,1% и 24,7%, OR: 2,5, 95% CI: 1,15-5,45, p=0,018). Установената връзка между носителството на PL 4G/5G и повишаване риска от развитие на ранни спонтанни аборти преразполага включването на този полиморфизъм в панела от тромбофилични фактори, изследвани при анамнеза за репродуктивни неудачи. Резултата има връзка с обсъждане профилактичното приложение на нискомолекулярни хепарини при следващи бременности, с цел предовратяване на спонтанен аборт.

Ключови думи: повтарящи се ранни спонтанни аборти, полиморфизъм 4G/5G в гена на плазминоген активатор инхибитор тип 1, профилактичното приложение на ниско-молекулярни хепарини.

22. Вълкова А, Ковачева К, Йонов М, Росманова Р, Атанасова В, Славкова Н, **Иванов П.** Надбъбречна хеморагия у новородено дете с фактор V Leiden - клиничен случай. *Akush Ginekol (Sofia)*. 2009;48(5):47-50.

Неонаталната надбъбречна хеморагия често е асоциирана с родова травма, перинатална асфиксия, септицемия, коагулационни дефекти и тромбемболизъм. Представяме клиничен случай на двустранна надбъбречна хеморагия в дете, родено в състояние на перинатална асфиксия. Ехографските данни за подостра надбъбречна хеморагия насочват към вероятния и антенатален произход. Проведеният ДНК-анализ за генетични дефекти за тромбофилия, установява носителство на фактор V Leiden мутация.

Ключови думи: надбъбречна хеморагия, фактор V Leiden, новородено.

23. Вълкова А, Ковачева К, Антонов А, **Иванов П.** Фактор V Leiden и C677T MTHFR генерични дефекти за тромбофилия, съчетани с хиперфибриногенемия, персистиращ висок CRP и левкоцитоза у новородено с перинатална инфекция – клиничен случай. *Akush Ginekol (Sofia)*. 2009;48(4):51-4.

Представя се клиничен случай на новородено с перинатална инфекция, при което въпреки масивната антибиотична терапия и добро общо състояние, се наблюдава хиперфибриногенемия, персистиращ висок CRP и левкоцитоза. Изброените маркери на възпаление и екстравазацията на кръв при корекция на анемичен синдром, насочват към търсене на други възможни причини. Проведеният ДНК-анализ за генетични мутации свързани с тромбофилия установява носителство на фактор V Leiden и вариант C677T MTHFR.

Ключови думи: фактор V Leiden, CRP, хиперфибриногенемия, новородено.

24. **Иванов П,** Комса-Пенкова Р, Конова Е, Ковачева К, Иванов Ив, Иванов М, Танчев Ст. Фактори, предразполагащи към тромбофилия при жени с анамнеза за

загуби на плода след 20 гестационна седмица. Akush Ginekol (Sofia). 2009;48(4):3-7.

Изследване имаше за цел проследяване на връзката между носителството на вродените тромбофилични фактори: фактор V Leiden (FVL) и мутацията в гена за протромбина 20210 G>A (PTM 20210 G>A) и развитието на повишен риск от интраутеринна смърт на плода след 20 гестационна седмица и мъртво раждане (MP). Тридесет и три жени с MP бяха изследвани за носителство на FVL и PTM 20210 G>A. Жени с многоплодна бременност, вродени аномалии на женска полова система, интраутеринни инфекции, хорионамнионит бяха изключени от изследването. Контролна група се състоеше от 79 жени без анамнеза за репродуктивни неудачи. Носителството на FVL се различаваше статистически значимо между пациенти и контролна група (съответно 21,1% и 6,3%, OR=3,98; 95% CI 1,02 – 16,14, p = 0,045). Носителството на PTM 20210 G>A беше по-високо при жените с MP, в сравнение с контролна група (съответно 10% и 2,5%, OR 3.85, 95% CI 0,49 – 35,08, p - ns). Всичките седем жените с интраутеринна смърт на плода, имащи и други акушерски усложнения, предхождащи MP (пreekлампсия, интраутеринно изоставане в развитието на плода, преждевременно отлепване на плацентата) имаха носителство на тромбофилични фактори. Установихме висока корелация между развитието на интраутеринна смърт на плода, MP и носителството на FVL и PTM 20210 G>A (p - ns за PTM 20210 G>A, поради рядка честота на тромбофиличния фактор и малка група изследвани жени. Получените данни ни позволяват да препоръчаме рутинно тестване за носителството на тромбофилични фактори при жени с неустановени причини за MP с цел профилактично приложение на ниско-молекулярни хепарини за предотвратяване на следващи репродуктивни неудачи.

Ключови думи: интраутеринна смърт на плода, мъртво раждане, вродена тромбофилия.

25. **Иванов П**, Комса – Пенкова Р, Иванов Я, Иванов И, Матков О, Бешев Л. Полиморфизъм 4G/5G в гена на плазминоген активатор инхибитор – 1 при пациенти с дълбока венозна тромбоза. Съвременна медицина 2009;60(1-2):35-39.

Изследването имаше за цел да проучи ролята на 4G/5G полиморфизма (генотип 4G/4G) в гена на плазминоген активатор инхибитор (PAI-1) за възникване и развитие на дълбока венозна тромбоза (ДВТ) и значението на полиморфизма за ранното и повторно развитие на ДВТ. Шестдесет и три пациенти с ДВТ и 66 здрави индивида бяха

изследвани за носителство на 4G/4G генотипа, както и за носителство на фактор V Leiden, мутация 20210 G>A в протромбиновия ген, C677T полиморфизъм в гена на метилентетрахидрофолат редуктаза и полиморфизъм A1/A2 в гена на тромбоцитния гликопротеин IIb/IIIa. Намерена бе положителна, но не статистически значима разлика в носителство на 4G/4G генотипа сред пациенти с ДВТ сравнено с контроли (съответно 28,8% и 25,8%, OR 1,15, 95% CI 0,49- 2,7). Средната възраст на изява на първи инцидент на ДВТ при пациенти носители само на 4G/4G генотипа и пациенти без носителство на петте изследвани мутации бе съответно: 51,8 г. и 45,1г., което не се различаваше значимо. Носителството на 4G/4G генотипа сред пациенти с повтарящи се инциденти на ДВТ бе по-високо от това на контролната група, но разликата не бе статистически значима. Установи се, че 4G/4G генотип на полиморфизма 4G/5G в гена на PAI-1 е относително слаб рисков фактор за развитие на ДВТ. Носителството на полиморфизма 4G/5G в комбинация с други тромбофилични фактори може да увеличи допълнително риска за развитието на тромбози. Прецизирането на риска за развитието на ДВТ определя индивидуален подход към продължителността на терапията и профилактиката на последващ инцидент на тромбоза.

Ключови думи: полиморфизма 4G/5G в гена на PAI-1, дълбока венозна тромбоза, вродена тромбофилия.

26. **Иванов П**, Комса – Пенкова Р, Луканов Цв, Иванов Я, Матков О. Отношение на придобити и вродени тромбофилични фактори към риска от развитие на белодробен тромбоемболизъм и дълбока венозна тромбоза. Торакална медицина, 1. 2009;2:23-28.

Ефективността на мерките за предотвратяване на инциденти на венозен тромбоемболизъм (ВТЕ) най-често се свързват с установяването характера на действащите предразполагащи и отключващи тромбозата и емболия рискови фактори. Целта на настоящето изследване е оценка на взаимноотношенията, както на вродените (фактор V Leiden – FVL, мутация в гена на протромбина 20210 G>A (FII 20210 G>A), така и на придобитите рискови фактори (оперативна намеса, травма, обездвижване и др.) за риска от отключаването и развитието на дълбока венозна тромбоза (ДВТ) и белодробен тромбоемболизъм (БТЕ). Общо 86 пациенти с диагноза ДВТ и 66 пациенти с диагноза БТЕ бяха изследвани за носителство на FVL и FII 20210 G>A. На пациентите беше снета щателна анамнеза за наличие, характер и продължителност на действие на

отключващи тромбоза/емболия рискови фактори. Наличието на провокиращи тромбозата/емболията фактори при пациентите с ДВТ и БТЕ бе съответно 32,2% и 56,1%. При пациентите с БТЕ, в 75,7% от случаите на носителството на външни провокиращи фактори, това не е съчетано с носителство на вродена тромбофилична мутация (FVL или FII 20210 G>A). Обратно, в 64,5% от случаите на носителство на тромбофилична мутация при пациентите с ДВТ не се установява анамнеза за придобити провокиращи тромбозата фактори. Оперативната намеса е около два пъти по-често срещан рисков фактор при пациентите с БТЕ, в сравнение с пациентите с ДВТ (съответно 37,8% и 21,4%). Анамнезата за преживяна травма се намира над 2,5 пъти по-често при пациентите с ДВТ, в сравнение с тези с БТЕ (съответно 42,9% и 16,2%). Значително по-ниското носителство на външни провокиращи фактори при пациенти с ДВТ се обяснява с по-голямото значение на вродената тромбофилия при развитието на венозна тромбоза без ембологенен риск. Придобитите рискови фактори (травма, оперативна намеса и т.н.) се явяват достатъчна причина за развитието на венозна тромбоза съчетана с клинично изявен БТЕ. Щателното снемане на анамнеза за наличие на провокиращи фактори, както и изследването на тромбофиличния статус на индивида, по отношение носителство на вродени тромбофилични фактори има важно значение да оценката на риска и предотвратяването на първи и повторни инциденти на ДВТ и БТЕ.

Ключови думи: вродена тромбофилия, провокиращи тромбоза/емболия рискови фактори, риск от венозен тромбоемболизъм.

27. **Иванов П**, Гечева Св, Комса-Пенкова Р, Иванов Я, Иванов М, БешевЛ. Антикардиолипин и анти-бета 2 гликопротеин антитела при пациенти с венозен тромбоемболизъм. Торакална медицина, 1. 2009;1:17-21.

Една от формите на проява на първичния антифосфолипиден синдром (АФС) е развитието на дълбока венозна тромбоза (ДВТ) и белодробен тромбоемболизъм (БТЕ). Целта на настоящето изследване е определяне значението на повишения титър на антикардиолипинови (ACL) и анти бета 2 гликопротеин I антитела (anti- β_2 GP I Ab) за повишаването на риска от възникване на венозен тромбоемболизъм (ВТЕ). Петдесет и девет пациенти с ВТЕ (39 с БТЕ и 20 с ДВТ) бяха изследвани за наличие на повишени титри на ACL – клас IgG и IgM и anti- β_2 GP I Ab (screen тест). В 25,1% от пациентите се установиха високи титри на ACL – клас IgG, в 6,8 % ACL – клас IgM и един пациент

беше с повишени титри на anti- β_2 GP I Ab. Пациентите, развили първи инцидент на ВТЕ в млада възраст (под 45 г.) бяха в по-висок процент носители на повишени титри на ACL – както клас IgG, така и IgM, в сравнение с пациентите с първи инцидент на ВТЕ след 45 г. възраст (за IgM, съответно 10,7% и 3,2%, OR 3,6, 95% CI 0,3 – 94,5, p=ns). Пациентите с рецидивиращ ВТЕ също бяха в по-голям процент с повишени титри на ACL – IgM, в сравнение с пациенти с един инцидент на ВТЕ (съответно 13,3% срещу 4,5%, OR 3,2, 95% CI 0,29 – 37, p=ns). Поради мултифакторната генеза на ВТЕ, множество фактори могат да бъдат обсъждани, като причина за неговото отключване и развитие. Проследяването на титрите ACL Ab при пациентите с ВТЕ би имало значение за определянето на риска от повторни тромбоемболични инциденти и съответно има отношение към продължителността на вторичната антикоагулантна профилактика.

Ключови думи: антикардиолипинови антитела, анти бета 2 гликопротеин I антитела, венозен тромбоемболизъм.

28. **Иванов П**, Комса-Пенкова Р, Иванов И, Конова Е, Ковачева К, Стойков Св, Попов Й. Повишен риск от повтарящи се спонтанни аборти през втори триместър на бременността при носители на полиморфизъм A2 в гена на тромбоцитен гликопротеин IIb/IIIa. *Akush Ginekol (Sofia)*. 2008;47(4):3-9.

Целта на настоящето изследване бе да се проучи значението на полиморфизъм A2 (PLA2) в тромбоцитния гликопротеин IIb/IIIa (GP IIb/IIIa) при развитието на повтарящи се ранни загуби на плода (спонтанни аборти) настъпили преди 20 гестационна седмица. Бяха изследвани 56 жени със повтарящи се спонтанни аборти (ПСА) (настъпили преди 10 гестационна седмица (гс), 38 жени с ПСА настъпили между 10 и 20 гс и 98 жени без репродуктивни неудачи за носителството на PLA2 самостоятелно и в комбинация с FVL и FII G20210A. В настоящето изследване бе намерено сигнификантно по-високо носителство на PLA2 в GP IIb/IIIa при жени с два или повече спонтанни аборта преди 20 гс от бременността в сравнение с контролна група с висок риск за репродуктивни неудачи (OR =4,32; 95% CI: 2,10-8.97, p<0,0001). След изключване на жените с комбинирано носителство (PLA2 с FVL или FII G20210A) обаче, въпреки високия риск (OR= 2,07; 95% CI: 0.98-4.40), разликата става несигнификантна (p=0.058). Подобни са резултатите, но с по-нисък риск (OR= 2,632; 95% CI: 1,140- 6,104, p=0,021) и при жени с репродуктивни неудачи настъпили преди 10 гс. И в тази група жени сигнификантната разлика не се запазва след изключването на

комбинираното носителство. При жените с ПСА между 10 и 20 гс от бременността, носителството на PLA2 бе изключително високо (OR =8,79; 95% CI: 3,477-22,605, $p < 0,0001$). Достоверната разлика се наблюдава и след изключване на жените с комбинираното носителство (OR: 2,990; 95% CI: 1,178-7,613, $p=0,018$), което потвърждава самостоятелното значение на PLA2 за развитието на репродуктивни неудачи след 10 гс и допълнителното му значение за рискът от репродуктивни неудачи преди 10 гс. Тези резултати посочват необходимостта за изследване на PLA2 в GP IIb/IIIa при ПСА и приложението на съответна профилактична антиагрегантна терапия при следваща бременност.

Ключови думи: повтарящи се спонтанни аборти, PLA2 в GP IIb/IIIa, профилактична антиагрегантна терапия.

29. **Иванов П**, Комса-Пенкова Р, Ковачева К, Конова Е, Иванов И, Симеонова М, Тодорова К, Гечева С, Стойков С, Попов Й, Танчев С. Влияние на носителството на фактор V Leiden за развитието на репродуктивни несполуки в различни периоди на бременността. Медицински преглед. 2008;44(1): 68-72.

Целта на настоящото изследване бе да се проучи връзката между носителството на Фактор V Leiden (FVL) и развитието на повтарящи се ранни спонтанни загуби на плода (спонтанни аборти) и късни загуби на плода (мъртво раждане), като се проследи евентуално различното влияние на мутацията за развитието на репродуктивни неудачи в отделните срокове на бременността, в зависимост от стадия на развитие на плацентата. За носителство на FVL бяха изследваните жени със спонтанни (СПА) до 10 гестационна седмица (гс), със СПА между 11 и 14 гс – период на развитие на плацентата и жени с мъртви раждания и СПА след 14 гс, съответно 71, 50 и 39 жени с репродуктивни неудачи, както и 80 жени без репродуктивни неудачи. Не се установи значимо по-голямо носителство на мутацията сред жени със СПА в много ранна бременност (преди 10 гс), (8,4% и 6,3%, съответно за пациенти и контролна група OR: 1.385; 95% CI : 0.353-5.539. FVL превалираше сигнификантно сред жени със СПА между 10и 14 гс, както и със СПА и мъртви раждания след 14 гс, като FVL беше с по-голяма честота при жени с репродуктивни неудачи след 14 гс. (съответно 20%, OR: 3.750; 95% CI: 1.078-13.671, $p=0.035$, и 25,6%, OR: 5.172; 95% CI: 1.455-19.276, $p=0.007$. Свободния протеин S – антикоагулант, участващ в инактивирането на Фактор V, чийто плазмени нива намаляват през втори и трети триместър на бременността, може да

обясни високия риск от развитието на късни повтарящи се спонтанни загуби на плода при носители на мутацията FVL. Установяването на високо носителство на FVL при жени с късна загуба на плода предполага рутинно тестване за носителство на мутацията при подобна патология, както и обсъждането на профилактична антикоагулантна терапия през следваща бременност.

Ключови думи: спонтанни аборти, мъртво раждане, Фактор V Leiden, риск.

30. **Иванов П**, Комса–Пенкова Р, Иванов Ив, Божинова С, Стоянова А. Носителство на тромбофилични фактори сред жени с преекламписия. *Akush Ginekol (Sofia)*. 2007;46(8):3-8.

Целта на настоящето проучване бе да се определи значението на някои често срещани унаследени фактори водещи до тромбофилия за отключването и развитието на умерена първична преекламписия (ПЕ) при бременни жени. В тази връзка 25 жени с ПЕ и 49 контроли – жени без усложнения на бременността, бяха изследвани за носителство на мутация G1691A в гена на фактор V (FVL), полиморфизъм 4G/5G в гена на плазминоген-активатор инхибитор – 1 (PAI-1), мутацията C677T в гена на ензима метилентетрахидрофолат редуктаза (MTHFR) и полиморфизъм A1/A2 в гена на тромбоцитарен гликопротеин IIb/IIIa (GPIIb/IIIa A1/A2). Носителството на GPIIb/IIIa A1/A2 и генетичния вариант C677T в гена на MTHFR беше намерено значително по-високо сред жените с ПЕ в сравнение с контролната група, съответно 32% и 12,2%, с вероятното съотношение OR: 3.37 (95% CI 0.883- 13.2), $p > 0.05$. Стойностите на OR и RR при жени носителки на генетичния вариант C677T и/или GPIIb/IIIa A1/A2 ни позволяват да оценим риска като вероятен за развитие на ПЕ при носителство на тези генетични изменения. Носителството на FVL незначително превалира сред пациентите (8%) в сравнение с контролна група (6,1%), OR: 1.333 (95%CI 0.143 - 10.864). Подобни са и резултатите за полиморфизъм 4G/5G в гена на PAI-1: съответно 24% и 18,4% сред жените с преекламписия в сравнение с контролната група (OR: 1.404, 95% CI:0.374-5.14). Получените резултати за изследваните мутации са несигнификантни ($p > 0.05$), което се дължи на малкия брой жени включени в проучването. За оценка на риска от развитие на ПЕ при носителство на тромбофилни фактори е необходимо провеждане на по-големи по обем проучвания, както и подбор на пациентите в зависимост от тежестта на клиничната картина.

Ключови думи: тромбофилични фактори: FVL, C677T в MTHFR, GIPr IIb/IIIa A1/A2, 4G/5G PAI-1, прееклампсия, риск.

31. Ковачева К, **Иванов П**, Конова Е, Симеонова М, Комса-Пенкова Р. Генетични дефекти за тромбофилия (Фактор V Leiden, протромбин G20210A, MTHFR C677T) при жени с повтарящи се загуби на плода. *Akush Ginekol (Sofia)*. 2007;46(7):10-6.

Майчината тромбофилия (наследствената и придобита) е най-честият предразполагащ фактор за тромбемболизъм по време на бременността, като тя може да съдейства за неблагоприятен изход на бременността и повтарящи се загуби на плода (ПЗП). За да определим асоциацията между наследствена тромбофилия и ПЗП, бяха изследвани три генетични дефекта за тромбофилия (Фактор V Leiden, протромбин G20210A, MTHFR C677T). Честотата на тромбофиличните маркери беше изследвана в 156 жени с история за загуби на плода (ЗП) в различен триместър на бременността и в контролна група от 80 фертилни жени. Носителство на поне един от генетичните дефекти беше установено в 28.2% от жените от общата група, сравнена с 16.2% в контролите ($p=0.002$; OR-9.0) и в 50% от жените със ЗП в III триместър ($p=0.008$; OR-5.15). Фактор V Leiden беше по-чест в групата на жените със ЗП в III триместър (37.5%), в сравнение с контролите (6.2%) ($p=0.002$; OR- 9.0). Носителството на FVL асоциира със сигнификантно повишен риск за ЗП във II и III триместър (OR-6.25; $P<0.001$) и сигнификантна протекция по отношение на I триместър. Мутациите - протромбин G20210A или MTHFR C677T бяха по-чести в групата на жени със ЗП в I триместър, в сравнение с контролите (съответно 28.3% и 11.2%; $p=0.009$; OR-3.11). Носителство за всеки един от тези маркери е свързано с несигнификантно покачване на риска за ЗП предимно в I – ви триместър (OR-2.5). Генетичните дефекти за тромбофилия са чести сред жени с ПЗП, като показват асоциация с късни ЗП. Асоциацията е изразена предимно по отношение на FVL.

Ключови думи: наследствена тромбофилия, повтарящи се загуби на плода, Фактор V Leiden.

32. Ковачева К, Симеонова М, **Иванов П**. Наследствена тромбофилия и бременности със загуби на плода. *Akush Ginekol (Sofia)*. 2007;46(4):8-14.

Майчината тромбофилия (наследствената и придобита) е най-честият предразполагащ фактор за тромбемболизъм по време на бременността, като тя може да

съдействия за неблагоприятен изход на бременността и повтарящи се загуби на плода (ПЗП). Докато придобитата тромбофилия е доказан фактор в етиологията на бременности със загуби на плода, то по отношение на наследствената тромбофилия и приноса на специфични тромбофилични гени за развитие на тези отклонения, мненията остават противоречиви. Най-честите генетични дефекти за тромбофилия са дефицита на антитромбин, протеин С и протеин S; Фактор V Leiden; протромбин G20210A и MTHFR C677T. Този обзор разглежда асоциацията между бременности със ПЗП и специфични генетични дефекти за тромбофилия. Около 52% от жените с акушерски усложнения на бременността вкл. ПЗП, са носителки на такива генетични дефекти. Ролята на отделните гени в етиологията на ранните и късни загуби на плода е различна. Наследствената тромбофилия сега се разглежда като многофакторен модел с клинични прояви, които са резултат от сложни взаимодействия ген-ген и ген-среда. Ето защо критериите за генетичен скрининг на жени с история за ПЗП не трябва да бъдат много строги. Провеждането на скрининг за тромбофилични мутации позволява откриването на жени с риск за тромбози и съдови усложнения на бременността, при които антитромботична терапия може да има потенциален благоприятен ефект.

Ключови думи: наследствена тромбофилия, повтарящи се загуби на плода, Фактор V Leiden.

33. **Иванов П**, Комса-Пенкова Р, Ковачева К, Конова Е, Тодорова К, Симеонова М, Иванов Ив, Стойков С, Попов Й, Танчев Ст, Божинова Св. Значението на носителството на генетични фактори пред-разполагащи към тромбофилия за неуспешна асистирана репродукция. *Akush Ginekol (Sofia)*. 2007;46(6):3-8.

Целта на настоящото проучване е да се оцени значението на най-често срещаните унаследени генетични фактори предразполагащи към тромбофилия за развитие на повтарящи се неуспешни асистирани репродукции (ART) - ин витро фертилизация (IVF) и интрацитоплазмена спермална инжекция (ICSI). Шестдесет и седем жени с неуспешни ART и 96 контроли - жени без репродуктивни неудачи бяха изследвани за носителство на Фактор V Leiden (FVL), мутация G20210A в гена на протромбина (PTM), C677T еднонуклеотидна замяна в гена на метилентетрахидрофолат редуктаза MTHFR и на полиморфизъм A1/A2 в гена на тромбоцитен гликопротеин IIb/IIIa (GPIIb/IIIa A1/A2). Изследването на полиморфизъм A1/A2 в гена на тромбоцитен гликопротеин IIb/IIIa показва сигнификантно по-висок процент, при жени с неуспешна асистирана репродукция

26,1%, сравнено с контролната група 12,5 % (OR: 2.571, 95% CI: 1.066-6.258, $p=0.033$). Носителството на G20210A мутация в гена на протромбина бе също така високо, но не достоверно различно при пациенти, в сравнение с контроли (съответно 5,8% и 3,13%, OR: 1.968, 95% CI 0.356-11.539). Носителството на фактор FVL бе малко по-високо при контролната група жени без репродуктивни неудачи. Носителството на генетичния вариант C677T в гена на MTHFR бе практически еднакво при жени с неуспешна ART и контроли. Предполагаме че носителство на полиморфизъм A1/A2 и G20210A мутация може да повиши риска от неуспешна ART. Това предполага тестването на жени с предстояща ART за носителство на полиморфизма A1/A2 в GIPr IIb/IIIa и мутация G20210A в гена на протромбина и обсъждане на приложението на профилактично антикоагулантно и антиагрегантно лечение при носители на тези генетични дефекти при жени с предстояща IVF.

Ключови думи: унаследена тромбофилия, FVL, PTM, C677T в MTHFR, GIPr IIb/IIIa A1/A2, неуспешна асистирана репродукция.

34. **Иванов П**, Ковачева К, Комса–Пенкова Р, Конова Е, Симеонова М, Попов Й, Гечева С, Божинова С, Танчев С, Цафаров М. Значение на генетичния вариант C677T MTHFR за ранни повтарящи се загуби на плода. *Akush Ginekol (Sofia)*. 2007;46(4):19-22.

Целта на настоящото проучването е да установи съществува ли връзка между носителството на TT вариант на C677T еднонуклеотидна замяна в гена на ензима метилентетрахидрофолат редуктаза (MTHFR) и развитието на ранни спонтанни загуби на плода (PC3П) преди 10 гестационна седмица. В последно време се обсъжда идеята за значението на вродената тромбофилия като рисков фактор за развитието на ранни спонтанни загуби на плода (PC3П). Ние изследвахме носителството на C677T еднонуклеотидна замяна в MTHFR сред 54 жени с PC3П преди 10 гестационна седмица и 67 жени без репродуктивни неудачи. Беше установено сигнификантно по-високо носителство на C677T генетичен вариант в сред жените с PC3П в сравнение с контроли ($p=0.005$). Въпреки че са необходими по-големи проспективни проучвания, установяваният висок процент на носителство на C677T генетичен вариант, определя значение му за развитието на спонтанни загуби на плода в много ранна бременност.

Ключови думи: тромбофилия, C677T генетичен вариант в MTHFR, ранни спонтанни загуби на плода.

III. СПИСЪК НА НАУЧНИ КНИГИ И ГЛАВИ ОТ КНИГИ.

35. **Ivanov P**, Tomov S, Tsvyatkovska T, Konova E, Komsa-Penkova R. Thrombophilia in assisted reproductive technology - place and needs for thromboprophylaxis. In: Ivanov P, editor. Pregnancy thrombophilia - the unsuspected risk. Rijeka, Croatia: InTech; 2013. p. 129.

Assisted reproductive techniques (ART) have become part of the routine care, with a prevalence ranging from 0.1 to 3.9% of all live born children in Europe and an average of 2% in some parts of the USA [1]. Despite the initial dramatic improvements in success rates and significant increments in ART uptake, the live birth rate resulting from these techniques has recently plateaued. Unfortunately a common non successful termination of ART procedures are due to failure of implantation of high quality graded embryo(s). Implantation failure may recur and three or more in vitro fertilization (IVF) cycles without pregnancy are usually regarded as repeated implantation failures (RIF). Recently after improving embryo culture media and optimizing controlled ovarian hyperstimulation (COH) protocols, the predominant part of IVF cycles results in embryo transfer (ET) but only about one third [2] of all cycles reach clinically achieved pregnancy. This is evidence that most embryos failed in an early stage of pregnancy establishment. These frequently RIF after IVF procedures emphasize the clinical importance of this crucial step in ART and forces efforts to investigate the firm mechanism of implantation and to find approach to increase pregnancy outcome success. The implantation of the blastocyst into the endometrium in human pregnancy is a very complex corresponding signalling process including specific receptors being expressed on cells surface both on embryo and maternal cells. The specific signalling processes throughout implantation passed in the similar, although not the same algorithm in the spontaneous cycle and after IVF embryo transfer. Plenty of factors have been recognized to affect either success, or failure rate of IVF embryo transfer. Mother side factors include age, parity, hormonal levels before stimulation, antral follicles count, endometrial thickness and quality of transformed endometrium [3, 4]. Embryo grading [5] and place of ET in uterus are other implantation limiting factors. It turns out that not only endometrium, but also extracellular matrix molecules, endothelium and blood circulation factors were involved in remodelling of the endometrium, which is associated with the embryo acceptance process. A couple of factors [6], having functions in coagulation and fibrinolysis cascades, were found to be connected with the transformation processes in the endometrium during the implantation. In relation with that, the alteration of the function and activity of blood coagulation factors could

influence blastocyst acceptance in the endometrium. One proposed cause for implantation failure could be maternal thrombophilias. Thrombophilia was represented as a condition of hypercoagulable state with variety of causes [7] – inherited defects in coagulation factors, anticoagulation and fibrinolysis processes. All these coagulation factors changes result in an increased capacity of blood to form thrombin. The formation of increased thrombin amount, main factor triggering formation of thrombus, is associated with an increased risk of thrombosis development [8]. The study of inherited thrombophilia impact on implantation failure is conducive to IVF procedure because of in vitro embryo selection before transfer. Thus a part of implantation failures due to chromosomal abnormalities [9] of the conceptus have been eliminated as a cause of negative pregnancy outcome. In the recent twenty years, a number of heritable disorders predisposing to thrombosis have been identified. Except the well-known deficiencies in anticoagulation factors – protein C, S and antithrombin III [10], nowadays, the defects in factor V, factor XIII and factor II of coagulation and polymorphism in plasminogen activator inhibitor (PAI-1) and platelet adhesion proteins [11], have been widely discussed. The prevalence of inherited thrombophilic factors in the different populations varies widely from being absent to being found in up to 15% of healthy individuals [12, 13]. In this relation, a discussion of the impact of inherited thrombophilia should be performed only in the range of corresponding population with well-known distribution of factors in health individuals. Thrombophilic defects have been shown to be associated with an increased risk not only of venous thrombosis but also with fetal loss and gestational complications. Multiple studies [14, 15, 16, 17] have shown that thrombophilias increase the risk of recurrent first- and second- trimester pregnancy losses through placental bed thrombosis. To date, meta-analyses of relatively small case–control studies have demonstrated a small but significant increase (OR 1.5–4.0) in embryonic and fetal loss, abruption, intrauterine growth restriction and preeclampsia in association with inherited thrombophilias [18, 19]. Prospective cohort studies have similarly supported a minor contribution of inherited thrombophilias on perinatal outcomes [20, 21]. Maternal risk was also increased with increments in the rates of preeclampsia, gestational diabetes, placenta praevia and the consequent need for Caesarean section. All of these conditions are being increasingly recognized as having their origins in the first trimester with abnormal implantation and trophoblast development being the key pathophysiological processes. Furthermore, several investigators have also studied the relationship between thrombophilias and implantation with conflicting results [22, 23, 24]. An additional confusing fact is that the development of the intervillous space occurs after 10 week of gestation, making it somewhat difficult to explain implantation failure solely with microthrombosis in decidual vessels.

Current evidence concerning thrombophilias and recurrent IVF failure remains limited and inconclusive. Therefore, there is need to evaluate the present prominence of the association of inherited thrombophilia factors with IVF failure not only with thrombotic changes during the implantation process, but also to examine the possible influence of the factors on maternal-embryo receptor interaction and the influence on embryo development. The notion that coagulation disorders may lead to implantation failure has led to the use of anticoagulants, mainly heparin, during assisted reproduction. The role of heparin in assisted conception in women with inherited and acquired thrombophilia has been thought classically to be prevention of thrombosis in relation to implantation and placental development. It is postulated, potentially, a much wider role for heparin in assisted conception due to its ability to interact with a wide variety of proteins, which can alter the physiological processes of implantation and trophoblast development, a process that may be adversely influenced by assisted conception per se. Although the process of implantation is enigmatic, anticoagulant therapy is now being examined as a preventative measure for women with a history of placental-mediated pregnancy complications and many clinics are embarking on the use of low molecular weight heparins (LMWH), again based on biological plausibility rather than evidence of efficacy. Despite the heterogeneity of studies, the results suggest a potential improvement in pregnancy outcomes with anticoagulant therapy. The approval of the outlined potential of LMWH to alter the molecular processes underpinning successful implantation is urgently required giving the potential for clinical translation to increased pregnancy and live birth rate and a reduction in adverse perinatal outcomes for all women undergoing ART. Important notes discuss the present chapter connected with appropriate time, type and dose of anticoagulant prophylaxis according to patients' type and severity of thrombophilia. This was given after elucidation of the place of inherited thrombophilic factors in implantation process and type and action of some off-label drugs used in improving ART success.

36. **Ivanov P**, Tsvyatkovska Tsv. Placenta Changes During Pregnancy with Thrombophilia—Influences of Low Molecular Weight Heparin Therapy. In: Ivanov P, editor. Pregnancy thrombophilia - the unsuspected risk. Rijeka, Croatia: InTech; 2013. p. 23.

When there is pregnancy establishment, three separate individuals are involved in the process: the fetus, the mother, and the father. Each has its own unique genetic material, and each has its own physiologic relationship to the others in the triad. In addition to the genetic heterogeneity, there is also physiologic complex bound between the mother and fetus

concluded in double circulation of the placenta. Both maternal and fetal health affects the placenta circulation, and health is a combination of genetics and environment, which add further complexity to the situation. A recent hypothesis has been given to evaluate lesions in the placenta that are or could be associated with hypoxia of either the fetus or mother part of placental circulation. The placenta is a two-part composite organ and is sustained by blood from both the mother and the fetus. Therefore, thrombophilia (inherited or acquired) in the mother, which might result in thrombosis of the spiral arterioles, could be hypothesized to have one effect on the placenta, whereas thrombophilia in the fetus would be expected to occlude the fetal vasculature with a different pattern of pathology. Giving the cost and potential side effects of heparins during pregnancy, the deployment of a strategy of placental function screening using Doppler ultrasound and adding antithrombotic therapy only in the accurate cases is an appropriate clinical strategy. LMWH's therapy should be reserved for high risk populations with inherited thrombophilia mutations (double mutation carriers or thromboembolic incidences history). In non-pregnant women the Doppler examination of the uterine artery represents a useful tool for screening women with a history of RPL and, therefore, should be included in the RPL diagnostic flow chart. This test provides the opportunity to identify women in whom appropriate therapeutic protocols may effectively improve the possibility for a successfully pregnancy.

37. **Ivanov P**, Komsa-Penkova R, Tsvyatkovska T. Polymorphism A1/A2 in Cell Surface Integrin Alpha IIB/Beta 3 and the Development of Increased Risk for Venous Thrombembolism and Recurrent Pregnancy Loss. In: Macri D and Procaccini L editors. Thrombosis: Causes, Treatment and Prevention. Hauppauge NY, US: Nova Science Pub Inc; 2010. pp.155-168.

The platelet surface glycoprotein IIb/IIIa (GP IIb/IIIa, integrin $\alpha_{IIb}\beta_3$) plays a crucial role in platelet activation. This receptor binds fibrinogen as well as the von Willebrand factor causing aggregation of platelets. The processes changing receptor's activity lead to alteration of platelet function and may cause thrombosis. Inherited variants in structure of GP IIb/IIIa are new factors assumed as possible thrombophilic agents. One of the inherited variants of GP IIb/IIIa recently discussed as a possible thrombophilic factors is polymorphism A2 (PL A1/A2). The PL A1/A2 encoding the β_3 subunit of the major platelet integrin $\alpha_{IIb}\beta_3$, has a Leucine33 (PL A1) to Proline33 (PL A2) amino acid substitution and was found to be associated with increased platelet aggregability and displayed a lower threshold for platelet

activation. Over the past several years, a number of studies show strongly association between PL A1/A2 acute coronary thrombosis and the development of myocardial infarction but contradictory results have also been reported concerning impact of polymorphism for development of venous thrombosis. On the other hand severe obstetrics complication such as early and late spontaneous abortion, intrauterine growth retardation and placental abruption occurred in about 1% to 5% of all pregnancies. The normal establishment and development of pregnancy depends on proper interaction between maternal endometrium and embryonic cells. This interaction expressed in implantation of the embryo and subsequent development of placenta is firmly linked with function of cell surface adhesion receptors (integrins) situated on endometrial and embryonal cells. Thrombosis in intervillous space could be considered as a main cause for impaired nutrition of fetus and subsequent spontaneous abortion. In this train of thought PL A1/A2 could be discussed as a new additional thrombophilic risk factor for recurrent pregnancy loss along with previously investigated inherited thrombophilic factors (Factor V Leiden (FVL), prothrombin gene mutation (PTM) 20210 G>A). The common spread of the polymorphism (A1/A2 genotype was found in between 18% and 25% of health subjects) in some populations additionally impeded evaluation of the influence of the factor on development of pregnancy loss. In this chapter we evaluate the role of PL A1/A2 in beta3 subunit of integrins α IIb/ β 3 for increased risk of development of venous thrombembolism and early (embryonic, before 10 week of gestation (wg) and late (fetal, between 10 and 20 wg) recurrent pregnancy loss. This may help for better understand the roles of the PL A1/A2 in genetic susceptibility to thrombotic disease, clinical risk assessment, prophylactic and therapeutic interventions.