

22. Резюмета на отпечатаните в пълен текст научни трудове

на

Д-Р НИКОЛА ПОПОВСКИ, Д.М.

Във връзка с участието в конкурс за АД „Доцент“ на МУ - Плевен в област на висше образование 7. Здравеопазване и спорт, професионално направление 7.1. Медицина по специалност „Акушерство и Гинекология“ в катедра „Акушерство и Гинекология“, Факултет „Медицина“, за нуждите на Клиниката по АГ към УМБАЛ „Г. Странски“ – ЕАД – Плевен в ДВ бр. 28/28.03.2023 г.

Дисертационен труд, с който е придобита образователната и научна степен „Доктор“:

Промени в нивата на циркулиращите биомаркери и ехографски критерии при хипертензивни състояния по време на бременност

Прееклампсията (ПЕ) е основна причина за майчина и перинатална заболеваемост и смъртност и усложнява около 2-8% от бременностите по целия свят. Нейното ранно откриване е критично важно за стратификацията на риска и предотвратяването на по-нататъшните компликации.

В дисертационният труд на Д-р Никола Поповски цели да се даде по-ясна представа за нови потенциални биомаркери в комбинация с неинвазивни ехографски методи за своевременно откриване на жените с висок риск от развитие на прееклампсия. Това би благоприятствало диагнозата и прогнозата на болестта.

Дисертационният труд е в обем 138 страници, разпределени както следва: Въведение - 2 стр., Обзор – 56 стр., Цел и Задачи - 1 стр., Материал и Методи - 12 стр., Собствени резултати - 17 стр., Обсъждане - 14 стр., Изводи - 2 стр., Приноси - 2 стр., Библиография - 24 стр. Научния труд е онагледен с 9 таблици и 23 фигури. Използвани са 334 литературни източника, от които 15 на кирилица. Дисертационният труд е правилно структуриран.

Целта и задачите са ясно формулирани, което е предпоставка за качествена работа и получаване на адекватни резултати. За изследване на сърцето, съдовете и бременността са използвани съвременни неинвазивни методи, с акцент върху ехокардиографията и трансабдоминалната ехография за определяне на Доплеров РІ на умбиликална и утеринна артерия.

Материал и методи: Актуални са лабораторните и имунологичните методи за оценка на промените в серумните нива на MMP-2,-9,-8,-13, TIMP-1, -2 и Подокаликсин при прееклампсия. Изследвани са 55 пациентки с прееклампсия и контролна група от 35 здрави жени с нормална бременност от Клиника по „Акушерство и Гинекология“, УМБАЛ „Д-р Г.Странски“- Плевен, Катедра „Акушерство и гинекология“- Медицински Университет, Плевен през периода от Юли 2020 до Август 2021г. Анализирани са следните показатели: 1. Среден пулсативен индекс на утеринна и на умбиликална артерия при прееклампсия и нормална бременност 2. Среден пулсативен индекс на утеринна и на умбиликална артерия според времето на манифестацията на прееклампсията 3. Среден пулсативен индекс на утеринна и на умбиликална артерия според тежестта на прееклампсията 4. Майчини ехокардиографски параметри при прееклампсия 5.

Серумни нива на колагеназите MMP-8, -13 при преeklampсия 6. Серумни нива на желатиназите MMP-2, -9 при преeklampсия 7. Серумни нива на TIMP-1, -2 при преeklampсия 8. Роля на серумният подокализин в патогенезата на преeklampсията и определяне възможностите му като маркер за ранна диагноза и прогноза на преeklampсия 4 Направена е съвременна статистическа обработка на резултатите чрез софтуерни статистически пакети STATGRAPHICS и SPSS.

Посочени са следните резултати: (1) Средният пулсативен индекс на артерия утерина и на артерия умбиликалис са сигнификантно по-високи при преeklampсия спрямо нормалната бременност; (2) При ранна преeklampсия в 71.43% от случаите се открива висок UtA PI, докато 28.57% са с нормален индекс. При късна преeklampсия съответно процентите са 43.9% и 56.1% (3) При лека преeklampсия в 20.69% от случаите се открива висок UtA PI, докато 79.31% са с нормален индекс. При тежка преeklampсия процентите са съответно 84.62% и 15.38%; (4) Изследваните ехокардиографски параметри са сигнификантно по-високи при преeklampсия в сравнение с нормалната бременност; (5) Не се установяват статистически значими разлики в нивата на колагеназите MMP-8 и -13 при жените с преeklampсия и тези с нормална бременност; (6) Серумните нива на MMP-2 са статистически значимо по-високи при бременните с преeklampсия в сравнение с жените с нормално протичаща бременност; (7) Не се доказва статистически значима разлика в нивата на TIMP-1 и -2 при преeklampсия спрямо нормалната бременност; (8) Серумните нива на Подокаликсина са сигнификантно по-високи при жени с преeklampсия в сравнение с тези с нормална бременност

Приносите са 7 с оригинален характер и 3 с потвърдителен., ясно формулирани и обосновани

Приноси с оригинален характер

1. Анализирано е честотното разпределение на средният пулсативен индекс на утеринна и на умбиликална артерия според времето на манифестацията на преeklampсията и според тежестта ѝ.
2. Извършено е проучване на подокаликсина при пациентки с преeklampсия. За първи път е дефинирана прагова стойност от 3ng/ml за серумен подокализин, която разграничава преeklampсия от нормална бременност. Конструиран е логистичен регресионен модел показващ, че завишените серумни подокаликсинови нива индицират 3 пъти по-висока вероятност за развитие на преeklampсия, спрямо здрави бременни жени без повишени нива. Базирайки се на тези резултати, настоящето проучване дава основания да се счита, че серумният подокализин може да бъде използван като индикатор за диагноза и прогноза на преeklampсия.
3. За първи път е открито, че промените в подокаликсиновите нива играят определена роля в процеса на повишаване на артериалното налягане по време на бременност, като по този начин са свързани с патогенезата на преeklampсията. За това свидетелства намерена корелация на Подокализин със систоличното и диастоличното артериално налягане.
4. За първи път е показано взаимодействие между РСХ и специфични сърдечни структури, основаващо се на откритата корелация между майчините ехокардиографски параметри дебелина на междукламерният септум и дебелина на задната стена на лявата камера и подокализин. Намерена е и връзка между Доплеровите ултразвукови показатели среден пулсативен индекс на утеринна и умбиликална артерия и подокализин, която отразява съдови изменения

асоциирани с развитието на абнормалното ремоделиране на тези артерии при прееклампсия.

5. За първи път в България са определени серумните нива на желатиназите MMP-2, -9; колагеназите MMP-8, -13 и тъканните им инхибитори: TIMP-1, -2 при прееклампсия.

6. За първи път е установена взаимовръзка между промените в серумните нива MMP-2 и средният пулсативен индекс на артерия утерина. Констатирано е отношение на MMP-2 към патологично повишената васкуларна резистентност при прееклампсия, съдовото ремоделиране, развитието и прогресията на прееклампсията, като горе-споменатата металлопротеиназа играе важна роля в патогенетичните механизми за развитието на това хипертензивно състояние на бременността.

7. За първи път е изследвана MMP-8 при прееклампсия. Извършеният анализ разкрива, че нивата на серумна MMP-8 не показват статистически значима разлика при прееклампсия спрямо нормална бременност. Установено е, че MMP-8 не участва директно в патогенезата на прееклампсията.

Приноси с потвърдителен характер

1. Потвърдено е, че средният пулсативен индекс на артерия утерина и средният пулсативен индекс на артерия умбиликалис са сигнификантно повисоки при прееклампсия спрямо нормална бременност.

2. Изследвани са майчините ехокардиографските параметри при прееклампсия. Въпреки че, стойностите на тези параметри попадат в референтните граници, проучените ехокардиографски показатели са сигнификантно по-високи при прееклампсия спрямо жени с нормална бременност.

3. Потвърдено е, че серумните нива на Подокаликсин при пациентки с прееклампсия се завишават сигнификантно спрямо жени с нормална бременност, като подокаликсинивите нива при жените с ранна прееклампсия са статистически значимо по-високи от тези при жените с късна прееклампсия.

Хабилитационен труд, под формата на научни публикации (не по-малко от 10) в издания, които са реферирани и индексирани в световноизвестни бази данни с научна информация (Scopus и Web of Science); n=брой автори- 204т,

ГРУПА В

Nikolov A, Blazhev A, Tzekova M, Kostov K, Popovski N. Lipid indices, elastin turnover and the development of microvascular complications – A study in diabetic patients with arterial hypertension. Acta Medica Bulgarica 2019 Vol. XLVI, 1: 21-27 (SJR-0,138) ISSN: 0324-1750- **12т.**



10.2478/AMB-2019-0004

LIPID INDICES, ELASTIN TURNOVER AND THE DEVELOPMENT OF MICROVASCULAR COMPLICATIONS – A STUDY IN DIABETIC PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION

A. Nikolov¹, A. Blazhev², M. Tzekova², K. Kostov², N. Popovski⁴

¹Institute for Scientific Research, Medical University – Pleven, Bulgaria

²Department of Propedeutics of Internal Diseases, Medical University – Pleven, Bulgaria

³Division of Biology, Medical University – Pleven, Bulgaria

⁴Department of Obstetrics and Gynaecology, Medical University – Pleven, Bulgaria

Abstract. Background and Aims: An important factor in the development of vascular wall lesions is the degradation of the elastic fiber major protein – elastin. Elastin peptides (EDP) derived from this degradation are present in the circulation and are a stimulus for the production of anti-elastin antibodies (AEAbs) IgM, IgG and IgA. The aim of this study was to investigate the possible association between AEAbs, lipid indices and the development of microvascular complications. **Material and Methods:** Sera of 93 patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) and arterial hypertension (AH) were investigated (mean age 61,4 ± 11,3 years, diabetes duration 9,88 ± 3,12 years; hypertension duration 9,28 ± 4,98). ELISA was used for determination of anti-elastin antibodies. These levels were compared to serum AEAbs in 42 age- and sex-matched controls. Diabetic patients were divided in two groups according to the presence – Group 1 (n = 67) or absence – Group 2 (n = 26) of microangiopathy. The lipid profile and lipid indices (log TG/HDL, LDL/HDL, TC/HDL and TG/HDL) were also studied. **Results:** Patients with T2DM and AH showed statistically significant higher levels of serum AEAbs IgA than healthy controls – 0,338 (0,133±0,452) vs. 0,006 (0,052±0,068) (KW = 19,54; P < 0.0001). Group 1 showed statistically significant higher levels of AEAbs IgA than patients without microangiopathy – 0,353 (0,173±0,471) vs. 0,235 (0,098±0,377) (KW = 3,36; p = 0.05) and healthy controls – 0,353 (0,173±0,471) vs. 0,006 (0,052±0,068) (KW = 20,37; p < 0,0001) (0,37 ± 0,03 vs. 0,06±0,01) (p = 0.0001). Patients from Group 2 showed significantly higher levels of AEAbs IgA than controls 0,235 (0,098±0,377) vs. 0,006 (0,052±0,068) (KW = 8,54; P = 0.003). AEAbs IgA showed correlation with insulin dose (r = -0.35); (p = 0.01), SBP (r = 0.31); (p = 0.001), HbA1c (r = 0.21); (p = 0.04), BMI (r = 0.22); (p = 0.01). AEAbs IgA correlated with log TG/HDL (r = 0.28); (p = 0.001), LDL/HDL (r = 0.22); (p = 0.01) TC/HDL (r = 0.22); (p = 0.01) and with TG/HDL (r = 0.15); (p = 0.05). **Conclusion:** Our study proved a relationship between elevation of AEAbs IgA, high lipid indices and the development of microvascular complications in patients with type 2 diabetes mellitus and arterial hypertension.

Key words: diabetes mellitus, arterial hypertension, anti-elastin antibodies (IgG, IgM, IgA), microangiopathy, lipid indices

Corresponding author: Assoc. Prof. Asparuh Nikolov, Institute for Scientific Research, Medical University, 1, Sv. Kliment Ohridski Street, 5800 Pleven Bulgaria, tel.: +359 887100672, e-mail: a_nicoloff@yahoo.com

Nikolov AG, Blazhev AB, Tzekova ML, Kostov KM, Popovski NK. Serum Levels of Antibodies to Advanced Glycation End Products in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Hypertension. *Folia Medica* 2020; 62(2): 295-301; ISSN 1314-2143 (online) | ISSN 0204-8043 (print) (SJR- 0.252)- 12 τ .

Serum Levels of Antibodies to Advanced Glycation End Products in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Hypertension

Asparuh Nikolov¹, Alexander Blazhev², Maria Tzekova³, Konstantin Kostov³, Nikola Popovski⁴

¹ Institute for Scientific Research, Medical University, Pleven, Bulgaria

² Division of Biology, Medical University, Pleven, Bulgaria

³ Department of Propedeutics of Internal Diseases, Medical University, Pleven, Bulgaria

⁴ Department of Obstetrics and Gynecology, Medical University - Pleven, Pleven, Bulgaria

Corresponding author: Asparuh Nikolov, Institute for Scientific Research, Medical University, 1 St Kliment Ohridski St., 5800 Pleven, Bulgaria; E-mail: a_nicoloff@yahoo.com; Tel.: +359 887100672

Received: 06 July 2019 • Accepted: 08 Aug 2019 • Published: 30 June 2020

Citation: Nikolov A, Blazhev A, Tzekova M, Kostov K, Popovski N. Serum levels of antibodies to advanced glycation end products in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension. *Folia Med (Plovdiv)* 2020;62(2):295-301. doi: 10.3897/folmed.62.e47788.

Abstract

Background and Aims: Proteins containing advanced glycation end products are highly immunogenic and anti-advanced glycation end products antibodies (anti-AGEs antibodies) are found in the sera of diabetics.

Materials and methods: Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) was used for measuring levels of anti-advanced glycation end products antibodies in sera of 93 patients with type 2 diabetes mellitus and arterial hypertension (mean age 61.4±11.3 years, diabetes duration 9.88±3.12 years; hypertension duration 9.28±4.98). These values were compared to serum anti-AGEs antibodies in 42 age and sex matched controls. Diabetics were divided in two groups according to presence or absence of microangiopathy, group 1 (n=67) and group 2 (n=26), respectively.

Results: Serum levels of anti-AGEs antibodies in patients with type 2 diabetes mellitus and arterial hypertension were statistically significantly higher than those in the control group (1.39±0.39 vs. 1.05±0.32), ($p<0.05$). Group 1 showed significantly higher levels of anti-AGEs antibodies than those of healthy controls (1.53±0.14 vs. 1.05±0.32), ($p<0.01$). Anti-AGEs antibodies levels were higher in patients with microvascular complications than these in patients without complications. Anti-AGEs antibodies correlate with diastolic blood pressure ($r=0.26, p=0.05$) and body mass index ($r=0.37, p=0.03$). We found significantly higher percentage of positive patients for anti-AGEs antibodies (mean±2SD) in group 1 than in group 2.

Conclusion: Determining the levels of serum anti-AGEs antibodies can help physicians make early diagnosis and prognosis of the severity of late diabetic complications in hypertensive patients.

Keywords

anti-advanced glycation end products antibodies, arterial hypertension, diabetic microvascular complications

INTRODUCTION

Non-enzymatic glycation of proteins or lipids can lead to the formation of reactive advanced glycation end products (AGEs), which are thought to be implicated in the formation of micro- and macrovascular complications in diabe-

tes.¹⁻⁴ Long living proteins such as collagen, elastin, lens crystalline and DNA are particularly susceptible to AGE modification.⁵ In our previous studies, we found elevated serum levels of anti-collagen type IV and anti-elastin antibodies in patients with type 2 diabetes mellitus with microangiopathy.^{6,7} Reactive AGE can directly alter the physical

Review

Role of Gelatinases MMP-2 and MMP-9 in Healthy and Complicated Pregnancy and Their Future Potential as Preeclampsia Biomarkers

Asparuh Nikolov ^{1,*}  and Nikola Popovski ² 

¹ Cardiovascular Research Working Group, Division of Medicine, Institute for Scientific Research, Medical University-Pleven, 5800 Pleven, Bulgaria

² Clinic of Obstetrics and Gynaecology, Department of Obstetrics and Gynaecology, University Hospital Pleven, Medical University-Pleven, 5800 Pleven, Bulgaria; n_popovsky@abv.bg

* Correspondence: a_nicoloff@yahoo.com; Tel: +359-88-710-0672

Abstract: Gelatinases (matrix metalloproteinase-2 and -9) are enzymes from the matrix metalloproteinases (MMPs) family, which are associated with collagen degradation. MMP-2 is capable of cleaving gelatine, types I and IV collagens, while MMP-9 is incapable of direct proteolysis of collagen I and digests collagen type IV. MMP-2 and -9 are both important regulators of vascular and uterine remodeling in a healthy pregnancy. Alterations in the collagen structure of the uterus and spiral arteries are observed in women with hypertensive disorders of pregnancy. Dysregulation of MMP-2 and MMP-9 has been implicated in abnormal vasodilation, placentation, and uterine expansion in preeclampsia. Early preeclampsia detection is paramount for risk stratification and prevention of further complications. Understanding the role of MMP-2 and -9 in uteroplacental and vascular remodeling could help design new approaches for prediction and management of preeclampsia. This review presents a general survey of MMP-2 and MMP-9 faulty regulation and impaired collagen types I and IV turnover in complicated pregnancies. Their potential role as circulating markers for diagnosis, prognosis, and monitoring of preeclampsia development is discussed as well.

Keywords: extracellular matrix; spiral arteries; collagen types I and IV; microcirculatory ischemia; biomarkers; preeclampsia



Citation: Nikolov, A.; Popovski, N. Role of Gelatinases MMP-2 and MMP-9 in Healthy and Complicated Pregnancy and Their Future Potential as Preeclampsia Biomarkers. *Diagnostics* 2021, 11, 480. <https://doi.org/10.3390/diagnostics11030480>

Academic Editor: Yih-Kuen Jan

Received: 30 January 2021

Accepted: 4 March 2021

Published: 9 March 2021

Publisher's Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Copyright © 2021 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

1. Introduction

Preeclampsia (PE) is one of the most significant causes of maternal and perinatal morbidity and mortality. It has been estimated that around 2–8 per cent of pregnancies in the world are complicated by PE. Fetal growth restriction is also generally seen. The mechanisms of PE have not yet been clearly identified. There is evidence that vascular resistance is abnormally increased and leads to hypertension in women with PE, but the causal mechanisms leading to preeclampsia have not yet been fully estimated. Poor placental perfusion plays an important role in increasing maternal vascular resistance, thus, it has been proposed as a significant reason for subsequent placental ischemia. Impaired expression of matrix metalloproteinases has been associated with shallowing cytotrophoblast invasion and incomplete remodeling of the spiral arteries. Studies have demonstrated placental ischemia and hypoxia as a central causative factor in the etiology of preeclampsia. Hence, altered placental perfusion has been highlighted as a major reason leading to widespread maternal endothelial dysfunction.

2. General Concepts of Extracellular Matrix of Uterus and Vasculature

A normal pregnancy is associated with marked hemodynamic and uterine changes that allow adequate uteroplacental blood flow and uterine expansion for a growing fetus. It has been reported that extracellular matrix (ECM) might modulate trophoblast invasion

Nikolov AG, Popovski NK, Blazhev AB. Serum Galectin-3 Levels Are Unlikely to Be a Useful Predictive Marker for Early-onset Preeclampsia Development. Prague Medical Report 2020; 121(3): 172–180 ISSN: ISSN 1214-6994 (Print) ISSN 2336-2936 (Online) (SJR- 0.166)- 20t.

172) Prague Medical Report / Vol. 121 (2020) No. 3, p. 172–180

Serum Galectin-3 Levels Are Unlikely to Be a Useful Predictive Marker for Early-onset Preeclampsia Development

Asparuh Nikolov¹, Nikola Popovski², Alexander Blazhev³

¹Scientific Division of Medicine, Institute for Scientific Research, Medical University of Pleven, Pleven, Bulgaria;

²Clinic of Obstetrics and Gynecology, University Hospital Pleven, Medical University of Pleven, Pleven, Bulgaria;

³Division of Biology, Medical University of Pleven, Pleven, Bulgaria

Received May 6, 2020; Accepted September 14, 2020.

Key words: Galectin-3 – Biomarker – Early-onset preeclampsia

Abstract: Galectin-3 (gal-3) is lectin which is presumed to interact with extracellular matrix proteins and cell surface glycoproteins in normal and pathophysiological conditions. The expression of gal-3 at the fetal-maternal interface partially overlaps that of gal-1, suggesting that an interplay between them might be important for hypertensive disorders in pregnancy like preeclampsia. The aim of our study was to test the hypothesis whether galectin-3 could be used as a predictive marker for early-onset preeclampsia development. 32 patients with early-onset preeclampsia were examined, mean age 28.8 ± 5.5 ; and 22 age matched normal pregnancies mean age 28.5 ± 6.0 . The enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) was used for measuring serum galectin-3 levels. There were no significant differences between serum levels of galectin-3 in sera of preeclampsia patients compared to normal pregnant women – 14.1 ± 4.77 vs. 15.7 ± 5.95 ng/ml ($p > 0.05$). Serum galectin-3 levels correlated with maternal age ($r = 0.33$; $p = 0.03$) and BMI (body mass index) ($r = 0.52$; $p = 0.01$). Our data suggest that determination of serum galectin-3 levels may not be a useful method for prediction of early-onset preeclampsia. Studies should be aimed to other categories of biomarkers.

This study was supported by the Centre of Scientific Research of Medical University, Pleven, Bulgaria.

Mailing Address: Assoc. Prof. Asparuh Nikolov, MD., PhD., Scientific Division of Medicine, Institute for Scientific Research, Medical University of Pleven, St. Kliment Ohridski Str., 5800 Pleven, Bulgaria; Phone: ++359 887 100 672; e-mail: a_nicoloff@yahoo.com

<https://doi.org/10.14712/23362936.2020.16>

© 2020 The Authors. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0>).

Nikolov AG, Popovski NK, Blazhev AB. Collagen type III to type I propeptides ratio is a better indicator of early-onset preeclampsia than a single propeptide. *Annals of Clinical and Analytical Medicine*. 2020, 24 June; 11(4): 1-7 E-ISSN: 2667-663X (Web of Science)- **20r**.

Collagen type III to type I propeptides ratio is a better indicator of early-onset preeclampsia than a single propeptide

Collagen type III to type I propeptides ratio- an early onset preeclampsia indicator

Asparuh Nikolov¹, Nicola Popovski², Alexander Blazhev³

¹Cardiovascular Diseases Investigations, Institute for Scientific Research, Medical University of Plevan

²Clinic of Obstetrics and Gynecology, University Hospital Plevan, Medical University of Plevan

³Division of Biology, Medical University of Plevan, Bulgaria

Abstract

Aim: In this study, we aimed to investigate whether maternal serum levels of collagen propeptides N-terminal propeptide of collagen type III (PIIINP), N-terminal propeptide of collagen type I (PINP) and C-terminal propeptide of collagen type I (PICP) warrant further study as candidate biochemical markers for the development of early-onset preeclampsia. **Material and Methods:** The sera of 32 patients with early-onset preeclampsia (< 34 gestational weeks) were examined. The mean age of the patients was 28.8±5.5 years; and the mean age of 22 age-matched normal pregnant was 28.5±6.0 years. The enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) was used for measuring collagen type I and III propeptides- PIIINP, PINP, and PICP.

Results: Serum levels of PIIINP in women with preeclampsia were significantly higher than in normal pregnancies (150.3±31.0 vs. 120.6±29.5 µg/L) (F=6.47; p=0.016). There were no significant differences between levels of PINP and PICP in preeclampsia women than normal pregnancies (18.7±5.5 vs. 18.8±6.7 µg/L) (p>0.05) and (10.9±3.8 vs. 10.5±2.9 µg/L) (p>0.05) respectively. Although type I procollagen levels were not significantly elevated in preeclampsia, the ratio of type III to type I procollagen in sera of patients with preeclampsia was significantly higher than normal pregnancy (PIIINP/PICP= 13.8 vs. 11.5 (t=-2.01; p=0.04)).

Discussion: Our data suggest an association between changes in levels of PIIINP and the development of early-onset preeclampsia. Determination of the PIIINP/PICP ratio may be a more useful method for monitoring the development and progression of early-onset preeclampsia than a separate collagen propeptide marker.

Keywords

Collagen Type I; Collagen Type III; Propeptide; Biomarkers; Preeclampsia

DOI: 10.4328/ACAM.20205 Received: 2020-05-09 Accepted: 2020-06-15 Published Online: 2020-06-24

Corresponding Author: Asparuh Nikolov, Interim Chair of Division of Pharmacotherapy, Cardiovascular Diseases Investigations, Institute for Scientific Research, Medical University, 1, St. Kliment Ohridski Str., 5800 Plevan, Bulgaria.

E-mail: a_nicoloff@yahoo.com P: +359 887100672


Corresponding Author ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4289-5124>

Nikolov AG, Popovski NK, Hristova IP. Collagenases mmp-1, mmp-13, and tissue inhibitors timp-1, timp-2: Their role in healthy and complicated pregnancy and potential as preeclampsia biomarkers—a brief review. *Applied Sciences-Basel*, 2020, 10(21), pp. 1-137, (ISSN 2076-3417; CODEN: ASPCC7) (IF- 2.474)- **20**τ.



Review

Collagenases MMP-1, MMP-13, and Tissue Inhibitors TIMP-1, TIMP-2: Their Role in Healthy and Complicated Pregnancy and Potential as Preeclampsia Biomarkers—A Brief Review

Asparuh Nikolov ^{1,*}, Nikola Popovski ²  and Irena Hristova ³

¹ Division of Medicine, Cardiovascular Research Working Group, Institute for Scientific Research, Medical University-Pleven, 5800 Pleven, Bulgaria

² Clinic of Obstetrics and Gynaecology, University Hospital Pleven, Department of Obstetrics and Gynaecology, Medical University-Pleven, 5800 Pleven, Bulgaria; n_popovsky@abv.bg

³ Department of Midwifery, Faculty of Health Care, Medical University-Pleven, 5800 Pleven, Bulgaria; doc_hristova@abv.bg

* Correspondence: asparuh.nikolov@mu-pleven.bg; Tel: +359-88-710-0672

Received: 22 September 2020; Accepted: 28 October 2020; Published: 31 October 2020



Abstract: Extracellular matrix (ECM) turnover is characterized by a unique balance between matrix metalloproteinases' degradation activity and their natural inhibition by collagen specific tissue inhibitors. Human uterine ECM is a complex structure, majorly consisting of proteins as fibrillar collagen types I and III, fibronectin, and laminin. Collagenases are enzymes from the matrix metalloproteinases' family, which are predominantly involved in fibrillar collagen types I and III degradation. They are mainly represented by matrix metalloproteinase-1, -13 (MMP-1, -13), naturally inhibited by tissue inhibitors (TIMP-1, -2). The collagen structure of the uterus has been shown to be impaired in women with preeclampsia. This is a result of MMPs/TIMPs dysregulation interplay. This review article summarizes the actual available research data in the literature about the role of MMP-1, MMP-13 and TIMP-1, and TIMP-2 in collagen types I and III turnover in healthy and complicated pregnancy. Their potential use as circulating markers for diagnosis, prognosis, and monitoring of the development of preeclampsia is discussed as well.

Keywords: extracellular matrix; collagen types I and III; biomarkers; preeclampsia

1. Collagen Type I Characteristics

Collagen type I is a major connective tissue protein. It increases the strength and stability of the cytoskeleton. The exceptional strength of skin, ligaments, tendons, and vessels requires a long protein chain characterized by repeated amino acid residues and a regular secondary structure.

Type I collagen is fibrillar collagen and a major part of the interstitial membrane's structure. It is the most prevalent type of collagen and a key structural composition of many tissues. It is found practically in all structures involving connective tissue. Type I collagen is the main structural protein of bone, skin, tendon, ligaments, sclera, cornea, and blood vessels, as well as an important component of other tissues. It is gathered in fibers forming a structural-mechanical scaffold (matrix) of bones, skin, tendons, cornea, blood vessel walls, and other connective tissues [1].

The COL1A1 gene produces the pro-alpha1 (I) chain. This chain combines with another pro-alpha1 (I) chain and also with a pro-alpha2 (I) chain (produced by the COL1A2 gene) to make a molecule of type I procollagen. These triple-stranded, rope-like procollagen molecules must be processed by enzymes outside the cell. Once these molecules are processed, they arrange themselves into long,

Levels of Serum Podocalyxin in Preeclampsia and Relationship with Maternal Echocardiographic and Doppler Ultrasound Parameters

Asparuh G. Nikolov¹, Nikola K. Popovski^{2,4}, Svetla Blazheva³

¹ Division of Medicine, Cardiovascular Research Working Group, Institute for Scientific Research, Medical University of Pleven, Pleven, Bulgaria

² Clinic of Obstetrics and Gynecology, University Hospital, Pleven, Bulgaria

³ Department of Clinical Laboratory, Clinical Immunology and Allergology, Medical University of Pleven, Pleven, Bulgaria

⁴ Department of Obstetrics and Gynecology, Medical University of Pleven, Pleven, Bulgaria

Corresponding author: Asparuh G. Nikolov, Division of Medicine, Cardiovascular Research Working Group, Institute for Scientific Research, Medical University of Pleven, 1 St Kliment Ohridski St., 5800 Pleven, Bulgaria; E-mail: a_nicoloff@yahoo.com

Received: 12 June 2021 ♦ Accepted: 20 Sep 2021 ♦ Published: 31 Dec 2022

Citation: Nikolov AG, Popovski NK, Blazheva S. Levels of serum podocalyxin in preeclampsia and relationship with maternal echocardiographic and Doppler ultrasound parameters. *Folia Med (Plovdiv)* 2022;64(6):913-921. doi: 10.3897/folmed.64.e70074.

Abstract

Introduction: Podocalyxin (PCX) is an indicator of glomerular injury. Aside from the kidney, it is expressed in the endothelial cells of various organs. Echographic examinations are useful in assessing the alterations in cardiovascular structure and function during pregnancy.

Aim: The aim of the present study was to evaluate PCX concentrations in preeclampsia (PE) and to investigate the existence of association between PCX levels and maternal echocardiographic and Doppler ultrasound parameters.

Materials and methods: Fifty-five women with PE were examined. The mean age of patients was 24.9±6 years; and the mean age of the control group of 35 women with normal pregnancies was 24.7±5.4 years. ELISA was used to determine concentrations of PCX. Echocardiographic assessment of all subjects was performed. In addition, umbilical (UmA) and uterine (UtA) artery pulsatility indices (PI) were evaluated.

Results: The levels of serum PCX in PE women were statistically significantly higher than those in women with normal pregnancy: 2.66±0.67 vs. 2.40±0.33 ng/ml ($p=0.03$). Cut-off value at 3 ng/ml was obtained for podocalyxin in order to discriminate between PE and healthy pregnancy. Logistic regression model was statistically significant: OR=3.226, (95% CI 1.084–9.599); ($p=0.019$). PCX correlated with systolic blood pressure ($r=0.30$; $p=0.004$), diastolic blood pressure ($r=0.35$; $p=0.0007$), UtA PI ($r=0.30$; $p=0.004$), UmA PI ($r=0.21$; $p=0.047$), IVS ($r=0.32$; $p=0.002$), and LVPWD ($r=0.28$; $p=0.007$).

Conclusions: Healthy pregnant women with PCX levels above the cut-off value of 3 ng/ml are at a higher risk for developing preeclampsia. Elevated PCX levels indicate three times higher probability for PE development than women with values below the cut-off value. PCX might be a promising marker for diagnosis and prognosis of PE.

Keywords

diagnosis and prognosis, echography, podocalyxin, preeclampsia, serum levels

ASSOCIATION BETWEEN SERUM MATRIX METALLOPROTEINASE-2 LEVELS AND MEAN DOPPLER PULSATILITY INDEX OF UTERINE ARTERIES IN PATIENTS WITH PREECLAMPSIA

A. Nikolov¹, N. Popovski², I. Hristova³

¹Division of Medicine, Cardiovascular Research Working Group, Institute for Scientific Research, Medical University – Pleven, Bulgaria

²Clinic of Obstetrics and Gynaecology, University Hospital Pleven, Department of Obstetrics and Gynaecology, Medical University – Pleven, Bulgaria

³Department of Midwifery, Faculty of Health Care, Medical University – Pleven, Bulgaria

Abstract. Background: Matrix metalloproteinase-2 (MMP-2) is an enzyme from the gelatinases family involved mainly in collagen degradation. It is also known as a key regulator of normal vascular remodelling during a healthy pregnancy. Failure of regulation of MMP-2 has been associated with abnormal vasodilation, placentation, uterine expansion and development of preeclampsia (PE). **Aims:** (1) determine serum MMP-2 levels in women with PE and healthy pregnancy, (2) evaluate mean uterine arteries Doppler pulsatility index (UtA PI) and (3) investigate the a possible association between these parameters. **Materials and methods:** This was a case-control study. Fifty-five women with PE (mean age 24.9 ± 6 years) and a control group of 35 women with normal pregnancies (mean age 24.7 ± 5.4 years) were examined. An enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) was used to determine serum levels of MMP-2. Mean UtA PI were evaluated by Doppler velocimetry. **Results:** Serum MMP-2 levels in preeclampsia were significantly higher than in women with normal pregnancy 11.7 (9.1÷15.5) vs. 7.7 ng/ml (6.5÷13.4) ($p = 0.016$). Mean UtA PI was significantly higher in preeclampsia than in healthy pregnant women: 1.12 (0.82÷1.5) vs. 0.75 (0.69÷0.85); ($p = 0.024$). MMP-2 correlated with UtA PI ($r = 0.214$; $p = 0.043$). Cut-off value at 14 ng/ml for MMP-2 was found to discriminate between PE and healthy pregnancy. **Conclusion:** Our data showed an association between serum MMP-2 and Mean UtA PI. We suggest that MMP-2 could have a potential imply on maternal uterine arteries' structure, favoring their constriction, increased resistance and abnormal uterine vascular remodeling. Further studies are warranted to clarify whether determination of MMP-2 cut-off value might contribute in the diagnostic work-out strategy for PE.

Key words: matrix metalloproteinase-2, preeclampsia, uterine Doppler pulsatility index

Corresponding author: Assoc. Prof. Asparuh Nikolov MD, PhD, Division of Medicine, Cardiovascular Research Working Group, Institute for Scientific Research, Medical University, 1, Sv. Kliment Ohridski Street, 5800 Pleven, Bulgaria, Tel. +359 887100672, E-mail: a_nicoloff@yahoo.com

Received: 4 April 2022 – **Accepted:** 26 May 2022

MULTIDISCIPLINARY APPROACH IN THE MANAGEMENT OF PREGNANCY AND RHEUMATIC DISEASES – THE CHALLENGES FOR OBSTETRICIANS AND GYNECOLOGISTS

N. Popovski¹, A. Nikolov², T. Totev¹

¹Department of Obstetrics and Gynecology, Medical University – Pleven, Bulgaria

²Institute for Scientific Research, Medical University – Pleven, Bulgaria

Abstract. *Rheumatic diseases (RD) primarily affect young women of reproductive age, and therefore pregnancy in these patients requires more attention. Pregnancy in women with RD requires a multidisciplinary, carefully coordinated approach before, during and after pregnancy to ensure the best possible prognosis for the mother and the baby. Treatment of patients with RD during pregnancy and in the post-natal period may be a major challenge for both rheumatologists and obstetrics-gynecologists. Risk stratification and pregnancy planning are key to ensuring normal pregnancy in women with RD and minimal risk of complications. On the other hand, the risks to the fetus are related to the activity of the mother's disease, the presence of specific autoantibodies, and mother's therapy. It is of great importance to stabilize the disease, replace the medication with pregnancy-compatible drugs, test the autoantibody status and assess the organ damage. For these reasons, active monitoring of pregnant women with RD should be carried out by rheumatologists and gynecologists.*

Key words: *rheumatic diseases, pregnancy, pregnancy complications, interdisciplinary approach, prognosis and treatment*

INTRODUCTION

It is a well-known fact that rheumatic disease (RD) has been associated with an increased risk of developing complications during pregnancy. RD has limited spread, and therefore their effect on the course of pregnancy has been studied extensively in the population of women with the most common diseases in this group: systemic lupus erythematosus (SLE) and rheumatoid arthritis (RA). Other systemic connective tissue disorders (SCTD) also increase the risk of complications in pregnancy, especially when disease activity is high, antibodies are detected, or organ complications occur.

Retrospective data have shown that pregnancy complications such as hypertension during pregnancy, preeclampsia, fetal growth restriction and premature delivery were observed significantly more frequently in patients with RA than in healthy pregnant women. Moreover, these pregnancies require more frequent Cesarean delivery [1-3]. A meta-analysis of 2001-2016 studies including 3395 SLE patients demonstrated almost double the relative risk increase for hypertension during pregnancy and preeclampsia, more than three times the risk for premature delivery and more than four times the risk of child growth retardation [4].

Pregnancy is a condition characterized by major physiological cardiovascular structural and hemody-

namic changes such as increased cardiac output, stroke volume, increased LV size and mass, while peripheral vascular resistance is decreased. These mechanisms contribute to the adaptation of the circulatory system of the pregnant woman. These changes have a different effect on the RD activity. Patients with RD may present a challenge during pregnancy as disease exacerbation may be incorrectly interpreted as pregnancy complications or physiological changes. This is because some symptoms of RD may overlap with normal physiological changes during pregnancy. The distinction between these different processes is very important. Therefore, pregnancy in a patient diagnosed with SCTD is a condition that requires close cooperation between rheumatologists and gynecologists for a normal pregnancy and reduced risk of complications [5].

MODERN GUIDELINES FOR PREGNANCY AND RHEUMATIC DISEASES MANAGEMENT

Fertility and contraception

Studies have shown that RD does not negatively affect fertility [6, 7, 8]. Women with RD can use most types of birth control without major concerns about side effects. For example, an intrauterine device such as a hormone-releasing IUD (with low risks of infection) and progesterone-based therapy



Review

Extracellular Matrix in Heart Disease: Focus on Circulating Collagen Type I and III Derived Peptides as Biomarkers of Myocardial Fibrosis and Their Potential in the Prognosis of Heart Failure: A Concise Review

Asparuh Nikolov ^{1,*} and Nikola Popovski ²

¹ Cardiovascular Research Working Group, Division of Medicine, Institute for Scientific Research, Medical University-Pleven, 5800 Pleven, Bulgaria

² Clinic of Obstetrics and Gynaecology, Department of Obstetrics and Gynaecology, University Hospital Pleven, Medical University-Pleven, 5800 Pleven, Bulgaria; n_popovsky@abv.bg

* Correspondence: asparuh.nikolov@mu-pleven.bg; Tel: +359-88-710-0672

Abstract: Accumulating evidence indicates that two major proteins are responsible for the structural coherence of bounding cardiomyocytes. These biomolecules are known as myocardial fibrillar collagen type I (COL1) and type III (COL3). In addition, fibronectin, laminin, fibrillin, elastin, glycoproteins, and proteoglycans take part in the formation of cardiac extracellular matrix (ECM). In physiological conditions, collagen synthesis and degradation in human cardiac ECM are well-regulated processes, but they can be impaired in certain cardiovascular diseases, such as heart failure (HF). Myocardial remodeling is part of the central mechanism of HF and involves cardiomyocyte injury and cardiac fibrosis due to increased fibrillar collagen accumulation. COL1 and COL3 are predominantly involved in this process. Specific products identified as collagen-derived peptides are released in the circulation as a result of abnormal COL1 and COL3 turnover and myocardial remodeling in HF and can be detected in patients' sera. The role of these products in the pathogenesis of cardiac fibrosis and the possible clinical implications are the focus of numerous investigations. This paper reviews recent studies on COL1- and COL3-derived peptides in patients with HF. Their potential application as indicators of myocardial fibrosis and prognostic markers of HF is also highlighted.

Keywords: extracellular matrix; collagen type I and III derived peptides; biomarkers; heart failure; myocardial fibrosis



Citation: Nikolov, A.; Popovski, N. Extracellular Matrix in Heart Disease: Focus on Circulating Collagen Type I and III Derived Peptides as Biomarkers of Myocardial Fibrosis and Their Potential in the Prognosis of Heart Failure: A Concise Review. *Metabolites* 2022, 12, 297. <https://doi.org/10.3390/metabo12040297>

Academic Editor: Silvia Ravera

Received: 20 February 2022

Accepted: 25 March 2022

Published: 28 March 2022

Publisher's Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Copyright: © 2022 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

1. Introduction

Heart failure (HF) has been recognized as a worldwide health burden that affects approximately 40 million people globally [1]. It has been estimated that the incidence of HF in adults is about 2%, and the rate rises to 6–10% over the age of 65 [2]. For those older than 75 years, the rate is more than 10% [3]. In addition, because of the increased life expectancy and risk factors such as hypertension, diabetes, dyslipidemia, and obesity, the morbidity rate is also expected to rise [4]. It has been reported that in people over the age of 65, heart failure is the leading cause of hospitalization.

Based on left ventricular ejection fraction (LVEF) values, the European Society of Cardiology (ESC) divides HF into three types: with preserved ejection fraction (HFpEF), characterized by LVEF \geq 50%; mid-range (HFmrEF), with LVEF of 40–49%; and with reduced ejection fraction (HFrEF), with LVEF $<$ 40% [5]. Considering the underlying etiologies, demographics, comorbidities, and responses to therapy, differentiation of HF according to LVEF has significant practical value.

ГРУПА Г7

Popovski NK, NikolovAG, Popov YD, Blazheva S. Relationship between elevated maternal serum podocalyxin concentrations with blood pressure values and routine laboratory parameters in preeclampsia. *J Biomed Clin Res* 2021;14(2): 156-161 (ISSN: 1313-9053) – Web of Science - **15т.**

J Biomed Clin Res Volume 14 Number 2, 2021

Original Article

RELATIONSHIP BETWEEN ELEVATED MATERNAL SERUM PODOCALYXIN CONCENTRATIONS WITH BLOOD PRESSURE VALUES AND ROUTINE LABORATORY PARAMETERS IN PREECLAMPSIA

Nikola K. Popovski¹,
Asparuh G. Nikolov²,
Yordan D. Popov¹,
Svetla O. Blazheva³

*Clinic of Obstetrics and Gynecology,
University Hospital - Pleven*

*¹Department of Obstetrics and
Gynaecology,*

Medical University - Pleven

²Division of Medicine,

*Cardiovascular Research Working
Group,*

*Institute for Scientific Research,
Medical University - Pleven*

*³Department of Clinical Laboratory,
Clinical Immunology and Allergology,
Medical University - Pleven*

Corresponding Author:
Asparuh Nikolov
Division of Medicine,
Cardiovascular Research Working Group,
Institute for Scientific Research,
Medical University - Pleven
1, St. Kliment Ohridski Str.
Pleven, 5800
e-mail: a_nicoloff@yahoo.com

Received: May 11, 2021
Revision received: June 03, 2021
Accepted: November 25, 2021

Summary

Podocalyxin (PCX) is a glycoprotein member of the CD34 transmembrane sialomucin family and covers the surface of podocytes. It is assumed to be a marker of glomerular endothelial injury. In conditions, podocalyxin excretion in the urine is increased as a result of podocyte injury. Recent studies show that PCX is expressed not only in kidneys but also in the endothelial cells of other organs. Preeclampsia (PE) is characterized by new-onset hypertension, generalized endothelial injury, and glomerular alteration. Having this in mind, in the present study, we aimed to: (1) determine circulating PCX levels in sera of women with preeclampsia and normal pregnancy; (2) explore for an association between PCX and blood pressure and (3) investigate a possible relationship between PCX and routine laboratory markers of cardiac and renal injury/dysfunction. Fifty-five women with preeclampsia were examined. The mean age of patients was 24.9±6 years, and the mean age of the control group of 35 women with normal pregnancies was 24.7±5.4 years. The enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) was used to determine concentrations of PCX. Levels of serum PCX in preeclamptic women were statistically significantly higher than those in women with normal pregnancy: 2.66±0.67 vs. 2.40±0.33 ng/ml (p=0.03). Podocalyxin correlated with SBP (r=0.30; p=0.004), DBP (r=0.35; p=0.0007), uric acid (r=0.32; p=0.002), CPK (r=0.22; 0.03) and its isoenzyme CK-MB (r=0.21; p=0.04). Our results showed significantly higher levels of serum PCX in women with preeclampsia than in healthy pregnancy. Elevated podocalyxin levels are associated with an increase in blood pressure in preeclampsia. We found a relationship between PCX and routine laboratory indicators of cardiac (CPK and CK-MB) and renal injury/dysfunction (uric acid). PCX has the potential as a future preeclampsia diagnostic biomarker.

Keywords: podocalyxin, blood pressure, preeclampsia, laboratory markers of cardiac and renal injury/dysfunction

Introduction

Preeclampsia (PE) is defined by the occurrence of new-onset hypertension (140/90 mmHg) and either proteinuria (0.3g in a 24h urine sample) or end-organ dysfunction developing after 20 weeks of gestation. PE occurs as a complication in approximately 2–8% of all pregnancies throughout the world [1]. It is one of the leading causes of maternal and perinatal morbidity and mortality [2]. Current approaches to preeclampsia

Popovski N, Popovski K, Nedelkovski V. [POLYGYNAX IN THE TREATMENT OF VAGINAL INFECTIONS IN PREGNANT AND NON-PREGNANT WOMEN--CLINICAL EXPERIENCE]. Akush Ginekol (Sofia). 2016;55 Suppl 1 Pt 2:3-4. Bulgarian. PMID: 27509660. SJR – 0.133 - 20т.

ISSN 0324-0959

БЪЛГАРСКО НАУЧНО ДРУЖЕСТВО ПО АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ
BULGARIAN SCIENTIFIC SOCIETY OF OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ

POLYGYNAX В ТЕРАПИЯТА НА ВАГИНАЛНИ ИНФЕКЦИИ ПРИ БРЕМЕННИ И НЕБРЕМЕННИ ЖЕНИ – КЛИНИЧЕН ОПИТ

Поповски Н., К. Поповски, В. Неделковски

УМБАЛ гр. Плевен, Клиника по Акушерство и Гинекология

POLYGYNAX IN THE TREATMENT OF VAGINAL INFECTIONS IN PREGNANT
AND NON-PREGNANT WOMEN – CLINICAL EXPERIENCE
Popovski N., K. Popovski, V. Nedelkovski

UMHAT Pleven, Department of Obstetrics and Gynecology

Abstract Vaginal infections /VI/ represent some of the most common diseases by infection of FGS. The aim of this study is to analyze clinical and bacteriological efficacy of Polygynax in the treatment of vaginal infections and to take into account the correlation between the results of microbiological controls and reduction of clinical symptoms. The study included 100 patients, including 50 pregnant and non-pregnant 50 for a period of 3 months. All of them was diagnosed with vaginitis clinical examination, taken material from vagina for microbiological testing. The studied women was conducted targeted therapy Polygynax 12 capsules, in the form of vaginal capsules for 12 days, after which the sample control microbiology. Behind the subjective complaints of the patient and to reduce them as a result of treatment. The effective implementation of Polygynax 12 capsules is equally good as in non-pregnant and pregnant women. In a summary of the survey data to make relevant analyzes and conclusions from the results

ENDOMETRIOSIS FERTILITY INDEX

Ибрям И., Г. Велева, Ж. Карагьозова, Ст. Иванов

МУ- София, Катедра Акушерство и гинекология
Ръководител катедра: проф. д-р А. Николов, дм
СБАЛАГ „Майчин дом“ ЕАД
Изп. директор проф. д-р В. Златков, дм

DISTURBANCES IN THE ACUTE CARDIORESPIRATORY ADAPTATION OF FULL-TERM NEONATES

Victoria A. Georgieva,
Sevdalina M. Marinova,
Nikola K. Popovsky,
Stefan I. Ivanov¹,
Lyuben V. Georgiev

*Department of Obstetrics and
Gynecology, Medical University –
Pleven, Bulgaria*

*¹Department of Anesthesiology,
Resuscitation and Intensive Care,
Medical University – Pleven, Bulgaria*

Corresponding Author:
Department of Obstetrics and Gynecology,
Medical University – Pleven
91, Gen. Vladimir Vazoff Str.
Pleven, 5800
Bulgaria
e-mail: victoria_atanasova@yahoo.co.uk

Received: June 14, 2019
Revision received: September 13, 2019
Accepted: December 02, 2019

Summary

We studied the incidence and causes of transition disturbances in the first 30 minutes of life in full-term newborns. This one-year study was retrospective and included 1147 full-term live-born neonates without life-threatening congenital anomalies and surgical complications. They were divided into four groups: 0 (with normal transition), 1 (resuscitated without endotracheal intubation), and 2 (intubated); A (without underlying maternal, obstetric or fetal/neonatal problem, with adequate for GA eight and from single birth) and B (with one or more of following: underlying maternal, obstetric or fetal/neonatal problem, SGA or LGA, from multiple pregnancies).

Of the newborns, 9.1% of required resuscitation and 1.6% - extensive resuscitation with intubation. The groups significantly differed in the incidence of underlying maternal, obstetric, or fetal/neonatal problems. Resuscitated babies were born via Caesarean section (CS), in abnormal presentation (PaN) and by vacuum extraction or forceps (V/F) predominantly. The highest incidence of the small for gestational age (GA) babies – SGA, was detected in Group 2. Twins and large for GA (LGA) had prevalence in Group 1. Resuscitation was necessary for 18.1% of CS-delivered babies. V/F and PaN lead to the highest need for intubation. According to our data, every 10th of the full-term neonates required assistance in the fetal-to-neonatal transition. The causes could be diseases of the mother or fetus/newborn, multiple births, SGA, or LGA. A compromised medical decision about the time and way of delivery may result in iatrogenic transition disturbances.

Key words: fetal-to-neonatal transition, way of delivery, newborns

Introduction

The fetus-to-newborn transition is a critical process and the most complex physiological adaptation that occurs in human life [1].

The fetus must shift from reliance on the maternal heart, lungs, metabolic, and thermal systems (via the placenta) to being able to self-sufficiently deliver oxygenated blood to the tissues and regulate various body processes. The transition requires complex physiological changes that must occur in a relatively short time [1].

Biomarkers for Early Detection of Hypertensive Disorders in Pregnancy: Current Applications and Future Directions- The Role of Extracellular Matrix

N Popovski¹ and A Nikolov*²

¹Department of Obstetrics and Gynaecology, Bulgaria

²Institute for Scientific Research, Bulgaria

*Corresponding author: Asparuh Nikolov, Institute for scientific research, 5800 Pleven, Bulgaria



ARTICLE INFO

Received:  March 14, 2019

Published:  March 20, 2019

Citation: N Popovski, A Nikolov. Biomarkers for Early Detection of Hypertensive Disorders in Pregnancy: Current Applications and Future Directions- The Role of Extracellular Matrix. Biomed J Sci & Tech Res 16(2)-2019. BJSTR. MS.ID.002816.

Keywords: Hypertensive Disorders In Pregnancy; Biomarkers; Extracellular Matrix

ABSTRACT

Hypertensive disorders in pregnancy (HDP) are the most common medical complications, affecting 5–10% of pregnancies worldwide. Their early detection is critical for risk stratification and prevention of further pregnancy complications. Despite current intensive search of biomarkers for early detection and prognosis of HDP, the clinical efficacy of these markers has shown low predictive value. There is a growing evidence for extracellular matrix involvement in HDP's pathophysiology. Clinicians need better tools for predicting HDP. Biomarkers of extracellular matrix turnover are one of the possible candidates.

Abbreviations: HDP: Hypertensive Disorders In Pregnancy; PE: Preeclampsia; MMP: Matrix Metallo Proteinases; ECM: Extra Cellular Matrix; TIMPs: Tissue Inhibitor of Matrix Metalloproteinases; VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor; RUPP: Reduced Uteroplacental Perfusion Pressure; VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor; RUPP: Reduced Uterine Perfusion Pressure; HTN-Preg: Hypertensive-Pregnancy

Introduction

Hypertension is the most common medical problem encountered during pregnancy, complicating 2-3% of pregnancies. Hypertension in pregnancy is not a single entity but comprises pre-existing hypertension, gestational hypertension, pre-eclampsia, pre-existing hypertension plus superimposed gestational hypertension with proteinuria and antenatally unclassifiable hypertension [1]. Preeclampsia (PE) is a disease, which has not been fully studied yet. It is a major cause of maternal and perinatal morbidity and mortality [2]. Preeclampsia is a prevalent and ambiguous disease, in part characterized by poor remodelling of the spiral arteries. However, preeclampsia does not always clinically present when remodelling has failed to occur [3]. Biomarkers of early preeclampsia detection are critical for risk stratification and testing therapies [4]. Traditionally preeclampsia biomarkers are grouped into the next categories [5]:

- a) Renal dysfunction- microalbuminuria, serum uric acid, urinary calcium excretion.
- b) Fetoplacental unit endocrinology and vascular resistance and perfusion dysfunction- human chorionic gonadotropin, pregnancy associated plasma protein A, adiponectin, mean blood pressure, Doppler ultrasound, rennin, vasopressin.
- c) Endothelial dysfunction, growth factors and oxidative stress- prostacyclin, tromboxane, cytokines, vascular endothelial growth factor; isoprostanes apolipoprotein E, placenta growth factor, soluble FMS tyrosine kinase, soluble endoglin.

These molecules have shown low predictive values as individual biomarkers. Moreover, the sensitivity of a single biomarker tends to be very low. When a combination model is used, the predictive

Nikolov A, Tzekova M, Kostov K, Blazhev A, Popovski N. Association Between Timp-3/Angiotensin Ii Profile and Cardiac Remodeling in Patients with Essential Hypertension and Heart Failure with Mid-Range Ejection Fraction. American Journal of Biomedical Science & Research 2019; 4(1): 28-31 ISSN 2642-1747- 6r.



Association Between Timp-3/Angiotensin Ii Profile and Cardiac Remodeling in Patients with Essential Hypertension and Heart Failure with Mid-Range Ejection Fraction

Asparuh Nikolov^{1*}, M Tzekova², K Kostov², A Blazhev³ and N Popovski⁴

¹Institute for scientific research, Medical University, Bulgaria

²Department of Propaedeutic of Internal Diseases, Medical University, Bulgaria

³Division of Biology, Medical University, Bulgaria

⁴Department of Obstetrics and Gynecology, Medical University, Bulgaria

*Corresponding author: Asparuh Nikolov, Institute for scientific research, Medical University, Bulgaria.

To Cite This Article: Asparuh Nikolov. Association Between Timp-3/Angiotensin Ii Profile and Cardiac Remodeling in Patients with Essential Hypertension and Heart Failure with Mid-Range Ejection Fraction. Am J Biomed Sci & Res. 2019 - 4(1). AJBSR.MS.ID.000753. DOI: 10.34297/AJBSR.2019.04.000753

Received: July 02, 2019 | Published: July 16, 2019

Abstract

Background and Aims: Arterial hypertension (AH) is a leading cause for heart failure with mid-range ejection fraction (HfmrEF). The aim of our study was to:

1. Measure levels of tissue inhibitor of matrix metalloprotease-3 (TIMP-3) and Angiotensin II (AII) in sera of patients with AH and HfmrEF.
2. In sera of controls.

Material and Methods: 56 patients with AH and HfmrEF were examined, mean age 65.62±9.69; and 22 age and sex matched healthy subjects, mean age 56.4±5.53. 41 of patients were with hypertension mediated organ damage and 15 were without. Patients were divided in two subgroups- subjects with left ventricular hypertrophy (n=32); (HFmrEF+LVH) and subjects without left ventricular hypertrophy (n=24); (HFmrEF-LVH). ELISA was used for measuring AII and TIMP-3.

Results: Patients with HFmrEF-LVH showed higher levels of TIMP-3: 7.747 (1.219÷16.725) than HFmrEF+LVH 4.693 (2.062÷10.463); (KW=0.48; p=0.48) and healthy controls 6.460 (1.007÷12.520); (p>0.05), but not significantly. TIMP3 showed correlation with grade of AH (r=0.85; p=0.02) and stage of AH (r=-0.52; p=0.05); and PLVW (r=-0.40; p=0.03). Patients with HFmrEF+LVH showed statistically significantly higher levels of AII: 8.533 (1.477÷13.009) than HFmrEF-LVH 1.333 (0.477÷6.932) and healthy controls 1.539 (0.274÷5.218); (KW=3.48; p=0.04). AII correlated with TIMP-3 (r=-0.50; p=0.0001), hypertensive cerebrovascular damage (r=0.57; p=0.0009), DBP (r=0.30; p=0.05), stage with AH (r=0.47; p=0.001); CK-MB (r=0.42; p=0.002) and UA (r=0.35; p=0.02).

Conclusion: Our data suggest an association between changes in levels of TIMP-3/Angiotensin II profile and cardiac remodeling. Determination of serum TIMP-3/Angiotensin II profile may be a useful method for monitoring of development and progression of LVH.

Abbreviations: BMI- Body Mass Index; DBP- Diastolic Blood Pressure; HDL- High Density Lipoprotein Cholesterol; HFmrEF+LVH- Mid-Range Ejection Fraction and Left Ventricular Hypertrophy; HFmrEF-LVH- Mid-Range Ejection Fraction Without Left Ventricular Hypertrophy; LDL- Low Density Lipoprotein Cholesterol; SBP- Systolic Blood Pressure

Introduction

Traditionally cardiac extracellular matrix (ECM) is thought to be a relatively inactive structure, which takes the role as scaffolding for cardiac myocytes and vessels. Recent studies show evidence

that cardiac ECM is metabolically active and dynamic structure. Changes in cardiac ECM turnover are suspected of contributing to the genesis and progression of heart failure [1]. Degradation



Popovski N, Nikolov A. Practice bulletin of the American college of obstetrics and gynaecologists 2019 on magement of hypertensive disorders in pregnancy- A short review of the current recommendations. Biomedical Journal of Scientific & Technical Research 2019; 16(2): 1-3 (IF-0.548) ISSN:2574-1241- 15t.

Practice Bulletin of the American College of Obstetrics and Gynaecologists 2019 on Magement of Hypertensive Disorders in Pregnancy- A Short Review of the Current Recommendations

N Popovski¹ and A Nikolov^{2*}

¹Department of Obstetrics and Gynecology, Medical University, Bulgaria

²Institute for Scientific Research, Medical University, Bulgaria

*Corresponding author: A Nikolov, Institute for Scientific Research, Medical University, Bulgaria



ARTICLE INFO

Received:  November 15, 2019

Published:  November 22, 2019

Citation: N Popovski, A Nikolov. Practice Bulletin of the American College of Obstetrics and Gynaecologists 2019 on Magement of Hypertensive Disorders in Pregnancy- A Short Review of the Current Recommendations. Biomed J Sci & Tech Res 23(2)-2019. BJSTR. MS.ID.003861.

ABSTRACT

The Working Group on "Pregnancy and Cardiovascular Diseases" part of The American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) recently published a new practice bulletin on 23 April 2019 (ACOG No212 Practice Bulletin) in Obstetrics & Gynecology 2019, which is the official journal of ACOG. The updated guideline provides an information about gestational hypertension treatment with an emphasis on the management of acute hypertensive disorders as well as recommendations for the treatment of pain postpartum in patients with arterial hypertension. The practical bulletin also discusses the different strategies for delivery, the use of antihypertensive drugs and upper limit normal values of blood pressure (BP). A special chapter gives a light of the treatment of preeclampsia with HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes, low platelet count), optimal treatment of eclampsia. Treatment of hypertension and headache postpartum has been discussed too.

Keywords: Pregnancy and Heart Disease; Practice Bulletin of American College of Obstetricians and Gynecologists 2019

Introduction

In the current review we would like to give our comments on the most important aspects of NEWSLETTER No.212/2019 clinical behaviour "Pregnancy and Cardiovascular Disease". The Working Group for the Study of pregnancy and hypertension was established in 2011 as part of the presidential initiative of ACOG, which focuses on pre-eclampsia and hypertension during pregnancy. The Working Group is chaired by Dr. James M. Roberts of the University of Pittsburgh and includes 17 internationally recognized experts in hypertension during pregnancy. Bulletin No.212/2019 clarifies the classification system for hypertensive disorders in pregnancy, identifying problems in the treatment of pre-eclampsia, eclampsia and chronic hypertension in pregnancy that deserve special attention and emphasizes the potential impacts of the conditions later in life of the patient.

Preeclampsia, eclampsia and HELLP syndrome affect many women and lead to a high percentage of maternal and perinatal complications [1]. It is important for clinicians to accurately diagnose the conditions to prevent any adverse outcome. In most cases, classic presentation with hypertension and proteinuria in pregnancy >20 g.w. is observed. However, recent studies show that some women develop preeclampsia without showing any classic symptoms. Atypical cases are those that may develop before 20g.w. or with signs and symptoms of preeclampsia without hypertension or proteinuria, or those with mild abnormalities in laboratory tests [2].

In the countries of South America and those in the Caribbean hypertensive disorders account for almost 26% of deaths among mothers, while in Africa and Asia contribute about 9% of deaths [3].

Николов А, Цекова М, Костов К, Поповски Н. Диагностични и предиктивни свойства на копептин при сърдечно-съдови заболявания - актуален преглед. Medical Magazine 2019; 67: 22-24 (ISSN 1314-9709)- 7,5т.

А. Николов¹,
М. Цекова²,
К. Костов³,
Н. Поповски⁴

¹Научно-изследователски институт, МУ - Плевен
²Катедра „Продуктивност на опорно-лъчовите болести“, МУ - Плевен
³Катедра „Акушерство и гинекология“, МУ - Плевен

Диагностични и предиктивни свойства на копептин при сърдечно-съдови заболявания - актуален преглед

Копептинът е гликозилиран пептид, получен от разграждането на прекурсора на аргинин-вазопресин. За разлика от аргинин-вазопресинът, копептинът е стабилна молекула и може лесно да бъде детектирана с помощта на бърз анализ. Серумната концентрация на копептина се увеличава при артериална хипертония, хронично бъбречно заболяване, сърдечна недостатъчност, исхемична болест на сърцето. Диагностичната и прогностичната стойност на копептина при различни сърдечно-съдови заболявания (остър коронарен синдром, стабилна коронарна болест на сърцето, застойна сърдечна недостатъчност и остър исхемичен инсулт) понастоящем е обект на множество изследвания.

ВЪВЕДЕНИЕ

Въпреки ключовата си роля в развитието на сърдечно-съдовата болест, вазопресин не се измерва във всекидневната практика и не се използва рутинно като диагностичен маркер поради технически трудности и преаналитични грешки^[1]. Копептинът е стабилен и чувствителен сурогатен маркер за секрецията на вазопресин. В циркулацията копептинът се отнася по същия начин като вазопресина^[2].

Копептинът е нов биомаркер. При пациенти с диагностициран миокарден инфаркт нивото на копептин е повишено през първите 4 часа след началото на симптомите в периода, в който тропонин Т все още не се открива. При използване на двоен биомаркерен подход - негативният тропонинов тест и нивото на копептина при хоспитализацията на пациента в

спешното отделение позволява изключването на остър миокарден инфаркт с негативна предиктивна стойност >99%. Установена е асоциация между нивото на копептин и тежестта на левокамерното ремоделиране след остър миокарден инфаркт.

Копептинът (известен също като СТ-ргоAVP) е пептид с дължина 39 аминокиселини, получен от C-края на пре-прохормона на аргинин вазопресин, неврофизин II и копептин. Аргининовият вазопресин (AVP), известен също като антидиуретичен хормон (АДХ), участва в множество сърдечно-съдови и бъбречни пътища и аномалното ниво на AVP се свързва с различни заболявания. Следователно, измерването на AVP би било полезно, но не е обичайно проведено в клиничната практика поради краткия му полуживот, което

затруднява количественото определяне. Обратно, копептинът може да бъде имунологично тестван с лекота, и следователно може да бъде използван като вазопресинов сурогатен маркер^[3].

ЛИТЕРАТУРЕН ПРЕГЛЕД

Копептинът е гликозилиран пептид с дължина 39 аминокиселини. Той се синтезира основно в паравентрикуларните неврони на хипоталамуса и в надолпическото ядро^[4]. По време на аксонален транспорт, пре-про-AVP протеолитично се разцепва във вазопресин, неврофизин II и копептин. Тези молекули след това се съхраняват в секреторни гранули в задната хипофиза и се освобождават при осмотични или неосмотични (хемодинамични, стрес-свързани) стимули. Веднъж секретирани в циркулацията, няма данни за биологични

Поповски Н, Николов А. Биомаркери за ранна детекция на хипертензивните нарушения на бременността- актуален преглед и бъдещи аспекти Medical Magazine 2019; 64: 26-28 (ISSN 1314-9709)- 15т.

ММ КАРДИОЛОГИЯ

Н. Поповски¹,
А. Николов²
¹Катедра акушерство и
гинекология, Медицински
университет - Плевен
²Научно-изследователски
институт, Медицински
университет - Плевен

Биомаркери за ранна детекция на хипертензивните нарушения на бременността - актуален преглед и бъдещи аспекти

Хипертензивните нарушения на бременността (ХНБ) са най-често срещаните медицински усложнения, засягащи 5-10% от бременностите по света. Тяхното ранно откриване е критично важно за стратификацията на риска и предотвратяването на по-нататъшните компликации. Клиницистите се нуждаят по-точни изследвания за прогнозиране на ХНБ. За да се намалат ХНБ е важно да бъдат идентифицирани жените с висок риск. Използването на подходящи биомаркери би позволило осъществяването на рисковата стратификация, с цел ранно детектиране на хипертензивните нарушения на бременността и прилагане на своевременно терапия. Въпреки интензивното търсене на маркери за ранно откриване и прогнозиране на ХНБ, клиничната ефикасност на тези маркери е показала ниска прогностична стойност в практиката. Съществуват многобройни потенциални биомаркери за прееклампсия (ПЕ), но тяхната ефикасност е незадоволителна и сравненията са трудни, поради хетерогенността между различните изследвания. Налице е спешна необходимост от висококачествени, широкомащабни изследвания на биомаркери за ХНБ, за да се подобри диагнозата, прогнозата и терапията на жените с висок риск.

А ртериалната хипертензия е най-често срещаният медицински проблем по време на бременност и усложнява 2-3% от бременностите. Хипертензията по време на бременност се класифицира като: (а) предварително съществуваща хипертензия; (б) гестационна хипертензия; (в) прееклампсия; (г) предшествваща хипертензия плюс суперпонирана гестационна хипертензия с протеинурия и антенатално неклафицируема хипертензия^[1].

Прееклампсията (ПЕ) е състояние, което не е все още са напълно проучено. ПЕ е основна причина за майчина и перинатална заболеваемост и смъртност^[2,3]. Ранното откриване на прееклампсията е критично важно за стратификацията на риска и за поведението^[4]. Традиционните биомаркери за прееклампсия са групирани в следните категории^[5,6]: а) бъбречна дисфункция - микроалбу-

минурия, серумна пикочна киселина, екскреция на калций в урината. б) ендокринология на фетоплацентарната единица и съдова резистентност и перфузионна дисфункция - човешки хорионгонадотропин, свързан с бременността плазмен протеин А, среден адипонектин, кръвно налягане, доплеров ултразвук, ренин, вазопресин. в) ендотелна дисфункция, растежни фактори и оксидативна стрес - простагландин, тромбоксан, цитокини, съдови ендотелен растежен фактор, изопростани аполипопротеин Е, растежен фактор на плацентата, разтворим FMS тирозин киназа, разтворим ендоглин^[6,7].

Тези молекули са показали ниска прогностична стойност като индивидуални биомаркери. Освен това, чувствителността само на един маркер е относително ниска. Когато се използва комбиниран модел, предиктивната стойност е значимо

по-висока. Следователно, съществува нужда от висококачествени, нови биомаркери за ПЕ, така че рисковите бременни жени да могат да бъдат идентифицирани по-рано, за да бъде подобрена прогноза и съответно терапията.

Прееклампсията е основна причина за майчина заболеваемост и смъртност в световен мащаб. Въпреки десетилетия на проучване на състоянието, способността на клиницистите да прогнозира прееклампсията преди началото на симптомите не се е подобрила значително. Независимо че подобренията в акушерските и неонаталните грижи са довели до намаляването на заболеваемостта и смъртността при ХНБ, способността за превенция на тези състояния не се е подобрила значително. Понастоящем се разчита на „вторична превенция“ на прееклампсията: жените, които преди това са имали заболяването, се

КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ НА ФУЛМИНАНТЕН ТЕЖЪК HELLP СИНДРОМ ПРИ РАННА ПРЕЕКЛАМПСИЯ

Поповски Н.¹, Й. Попов¹, А. Николов²

¹Катедра Акушерство и гинекология, Медицински Университет, Плевен

²Научно-изследователски институт, Медицински Университет, Плевен

Резюме

HELLP синдромът обхваща 10% от случаите с тежка прееклампсия и приблизително около 50% от случаите с еклампсия. Синдромът на HELLP е животозастрашаващо усложнение на бременността, което обикновено се счита за вариант на прееклампсията. HELLP синдромът обикновено започва през последните три месеца на бременността или малко след раждането. Усложненията могат да включват дисеминирана интраваскуларна коагулация (ДИК), абрупция на плацентата и бъбречна недостатъчност. Описаният случай представлява фулминантен тежък HELLP синдром при ранна прееклампсия в 23-та гестационна седмица. Този ранен и бързо развиващ се HELLP синдром с флукуации на състоянието между подобрене и влошаване е рядко срещано явление, въпреки типичните лабораторни резултати показващи хемолiza, повишени чернодробни ензими и намален брой тромбоцити.

Ключови думи: HELLP синдром, прееклампсия-еклампсия, ранна гестационна възраст

FULMINANT SEVERE HELLP SYNDROME IN EARLY ONSET PREECLAMPSIA: A CASE REPORT

Popovski N.¹, I. Popov¹, A. Nikolov²

¹ Department of Obstetrics and Gynaecology, Medical University, Plevan

² Institute for Scientific Research, Medical University, Plevan

Abstract

HELLP comprises 10% of the cases of severe preeclampsia and approximately 50% of eclampsia cases. HELLP syndrome is a life-threatening complication of pregnancy, which is usually considered as a variant of pre-eclampsia. Both conditions usually occur during the later stages of pregnancy or sometimes afterbirth. It usually begins in the last three months of pregnancy or shortly after birth. Complications may include disseminated intravascular coagulation, placental abruption and renal insufficiency. We describe a case of fulminant severe HELLP syndrome in early onset preeclampsia of 23th gestational week. This early and rapidly developing HELLP syndrome with fluctuation of improvement and deterioration is a rare finding, although the typical laboratory findings of hemolysis, elevated liver enzymes and decreased platelet count.

Keywords: HELLP syndrome, preeclampsia-eclampsia, early gestational age

Въведение: Синдромът на HELLP е описан от д-р Луис Вайнщайн през 1962 г. със следните характеристики: H (хемолiza); EL (повишени чернодробни ензими); LP (понижени тромбоцити). HELLP синдромът обикновено започва през последните три месеца на бременността или скоро след раждането. Усложненията могат да включват дисеминирана интраваскуларна коагулация, абрупция на плацентата и бъбречна недостатъчност [1].

HELLP обхваща 10% от случаите на тежка прееклампсия и приблизително 50% от случаите на еклампсия. Прееклампсията, еклампсията и HELLP синдромът засягат много жени и водят до

голям процент майчини и перинатални заболявания. Важно е клиницистите да направят точна диагноза на тези състояния, за да се предотврати всеки неблагоприятен изход. При повечето случаи е налице класическо представяне с хипертония и протеинурия при бременност > 20г.с. Въпреки това, последните проучвания показват, че някои жени развиват прееклампсия без прояви на класически симптоми. Атипични случаи са тези, които могат да се развият преди 20г.с., или с признаци и симптоми на прееклампсия без хипертония или протеинурия, или тези случаи с леки отклонения в лабораторните изследвания [2].

А. Николов¹,
Н. Поповски²
¹Научно-изследователски
институт, МУ - Плевен
²Катедра Акушерство и
гинекология, МУ - Плевен

Сърдечно-съдови заболявания при жени след хипертензивни състояния на бременността

Добре известен факт е, че наличието на хипертензивно състояние на бременността (ХСБ) при бременните жени е свързано с повишен риск от развитие на бъдещи сърдечно-съдови заболявания след раждането. Нещо повече, при жените, които са развили прееклампсия, вероятността за смъртност от сърдечно заболяване, сърдечна недостатъчност или инсулт е двойно по-висока. Някои други усложнения на бременността също са свързани с повишен риск за развитие на бъдещи кардиоваскуларни заболявания. Такъв пример са жените, които раждат преждевременно (по-рано от 37 г.с.), при които има 40% по-голяма вероятност за развитие на сърдечно-съдови заболявания впоследствие.

ЛИТЕРАТУРНИ ДАННИ

Следните изследвания подкрепят тези данни: голямото проучване на повече от 10 000 жени от Финландия, което установи, че жените, които имат ХСБ, са по-склонни към развитие на сърдечно-съдови заболявания, бъбречни заболявания и диабет до 40-годишна възраст. Друго голямо проучване на повече от 300 000 жени във Флорида, САЩ установи, че жените, които имат прееклампсия, имат 39% по-голям шанс за развитие на сърдечно-съдови заболявания само пет години след раждането. Комбинираните данни от многобройни проучвания, за да направят едно широкомащабно проучване на повече от 3.5 милиона жени, изследователите на този проблем установиха, че при жените вероятността за развитие на сърдечно-съдови заболявания е двойно по-голяма, ако са развили прееклампсия.

Сърдечно-съдовите увреждания след прееклампсия предизвикват активно търсене на общ механизъм или предразполагащи фактори, поради следните важни причини:
1. Не е ясно дали физиологичните изисквания на бременността маскират основата на метаболитното и съдното заболяване, или дали ХСБ

причинява увреждане на съдовете, или предизвиква възпалителни, аутоимунни или други реакции;
2. Някои автори предлагат и двата механизма да играят еднакво значима роля;
3. Основните рискови фактори за развитие на сърдечно-съдови заболявания при жени след хипертензивни състояния на бременността са показани на *Фиг. 1 и 2*.

1. Анамнеза за прееклампсия

Следвайки модел, подобен на ССЗ, семейната анамнеза за прееклампсия увеличава риска на жената да развие прееклампсия. Интересно е, че предишни данни за наличие на ССЗ в семейството също е свързана с повишен риск от прееклампсия.

2. Обезитет

През последните години все по-голямо внимание е насочено към теллото като рисков фактор за ССЗ. Затлъстяването увеличава риска от ССЗ трикратно. Високият индекс на телесната маса на майката (ИТМ) е силен предиктор за няколко неблагоприятни резултата от бременността, включително гестациона хипертония и прееклампсия^{14,15}.

3. Метаболитен синдром

Критериите за метаболитен синдром включват:

- Повишена плазмена глюкоза на гладно ≥ 5.6 mmol/l;
- Повишено артериално налягане (систолично ≥ 130 mmHg и/или диастолично ≥ 85 mmHg);
- Понижени нива на HDL (по-малко от 1.0 mmol/l за мъже, по-малко от 1.3 mmol/l за жени);
- Повишени плазмени триглицериди ≥ 1.7 mmol/l¹⁶.

Метаболитният синдром участва в патогенезата на ССЗ, диабет, бъбречно заболяване. Няма консенсус относно това дали метаболитният синдром е по-силен предиктор на ССЗ от сумата от всеки от неговите компоненти. Жените с анамнеза за прееклампсия по време на бременност често проявяват характеристики на метаболитен синдром^{17,18}.

4. Диабет

Диабетът увеличава риска от развитие на прееклампсия от два до четири пъти¹⁹. СС риск се удвоява от диабет тип 2 и рискът е по-висок при жените, отколкото при мъжете, особено сред жените на възраст между 40 и 59 години. Последните изследвания също така демонстрират, че бременните жени с диабет тип 1, които имат повишено ниво на свърз-

Н. Поповски¹,
А. Николов²
¹Катедра Акушерство и
гинекология, Медицински
Университет - Плевен
²Научно-изследователски
институт, Медицински
Университет - Плевен

Колагенови тип III и тип I пропептиди при развитието и прогресията на хипертензивните състояния по време на бременност

Ключови думи:
колаген тип I, колаген
тип III, пропептид,
биомаркери,
пreeклампсия.

Цел: Определяне ролята на майчините серумни нива на колагеновите пропептиди: N-терминален пропептид от колаген тип III (PIIINP), N-терминален пропептид от колаген тип I (PINP) и C-терминален пропептид от колаген тип I (PICP) като потенциални маркери за развитието на ранна пreeклампсия.

Материал и методи: Бяха изследвани серумите на 32 пациентки с ранна пreeклампсия (≤ 34 гестационни седмици). Средната възраст на пациентките беше 28.8 ± 5.5 години; а средната възраст на 22-годишните жени с нормална бременност: 28.5 ± 6.0 години. Ензимно свързаният имunosорбентен анализ (ELISA) беше използван за измерване на колагеновите тип I и III пропептиди - PIIINP, PINP и PICP.

Резултати: Серумните нива на PIIINP при жените с пreeклампсия бяха значително по-високи, отколкото при нормална бременност (150.3 ± 31.0 срещу 120.6 ± 29 $\mu\text{g/L}$) ($F=6.47$; $p=0.016$). Нямаше статистически значими разлики между нивата на PINP и PICP при жените с пreeклампсия, в сравнение с нормалната бременност (18.7 ± 5.5 срещу 18.8 ± 6.7 $\mu\text{g/L}$) ($p>0.05$) и (10.9 ± 3.8 срещу 10.5 ± 2.9 $\mu\text{g/L}$) ($p>0.05$), съответно. Въпреки че нивата на проколаген тип I не бяха значително повишени при пreeклампсия, съотношението на тип III към тип I проколаген в серумите на пациентките с пreeклампсия беше статистически значимо по-високо отколкото при нормална бременност (PIIINP/PICP = 13.8 срещу 11.5) ($t = -2.01$; $p = 0.04$).

Заключение: Получените резултати предполагат връзка между промените в нивата на PIIINP и развитието на ранна пreeклампсия. Определянето на съотношението PIIINP/PICP може да бъде по-полезен метод за проследяване развитието и прогресията на пreeклампсията с ранно начало, отколкото изследването на един отделен колагенов пропептид.

ВЪВЕДЕНИЕ

Пreeклампсията (PE) се характеризира с новопоявили се хипертония ($\geq 140/90$ mmHg) и протеинурия (0.3 g в проба от 24-часова урина), след 20 гестационна седмица. PE усложнява около 2-8% от бременностите по целия свят^[1].

Хипертонията по време на бременност се класифицира като^[2]:

- предшестваща хипертония;
- гестационна хипертония;
- пreeклампсия;
- предшестваща хипертония със суперпонирана гестационна хипертония и протеинурия;

- антенатално неклаифицируема хипертония.

PE е основна причина за майчина и перинатална заболеваемост и смъртност. Въпреки този факт, PE все още не е напълно проучена. Малко факти са известни за промяната в състава на утериният извънклетъчен матрикс (ECM) по време на пreeклампсия. Маточната стена се състои главно от колаген тип I и III. Продукти от техния метаболизъм като аминок-терминални и карбокси-терминални пропептиди циркулират в серума на пациентките с пreeклампсия. Счита се, че ECM иг-

рае ключова роля за стабилността на структурата на тъканите и регулацията на клетъчния растеж и диференциация. Колаген, фибронектин и ламинин са основни компоненти на ECM на човешката матка. Колаген тип I и тип III са главни структурни протеини на маточната стена. Знае се, че колагеновата структура на матката е нарушена при жени с пreeклампсия^[3].

Колагеновият метаболизъм е динамичен процес. Пептиди от неговия синтез и разграждане може да се открият в серума. Маркерите за колагенова синтеза включват N-тер-

А. Николов¹,
Н. Поповски²
¹Научно-изследователски институт, Медицински Университет - Плевен
²Катедра Акушерство и гинекология, Медицински Университет - Плевен

Серумни нива на галектин-3 и матриксна металопротеиназа-1 при жени с ранна преекламписия

Ключови думи:
галектин-3, MMP-1,
преекламписия.

Цел: Галектин-3 (gal-3) е лектин, за който се предполага, че се експресира при хипертензивни състояния по време на бременност, напр. преекламписия. Матриксна металопротеиназа-1 (MMP-1) представлява пептидаза, която разгражда интерстициалния колаген и се намира в голяма концентрация в тъканите на плацентата и децидуата. Целта на настоящето проучване беше да се изследват серумните концентрации на gal-3 и MMP-1 при жени с ранна преекламписия.

Материал и методи: Бяха изследвани серумите на 32 пациентки с ранна преекламписия (≤ 34 гестационни седмици). Средната възраст на пациентките беше 28.8 ± 5.5 години; а средната възраст на 22-годишните жени с нормална бременност: 28.5 ± 6.0 години. Ензимно свързаният имуносорбентен анализ (ELISA) беше използван за измерване на gal-3 и MMP-1.

Резултати: Не бяха установени статистически значими разлики между серумните нива на галектин-3 и MMP-1 при пациентките с преекламписия в сравнение с жените с нормална бременност – 14.1 ± 4.77 срещу 15.7 ± 5.95 ng/ml ($p > 0.05$) и 2.097 ($1.384 \div 2.923$) срещу 2.589 ($1.41 \div 4.533$) $\mu\text{g/L}$ ($p > 0.05$), съответно. Серумните галектин-3 нива, корелират с възрастта на майката ($r = 0.33$; $p = 0.03$) и с BMI ($r = 0.52$; $p = 0.01$).

Заклучение: Определянето на серумните нива на галектин-3 и MMP-1 е малко вероятно да бъде полезен показател за ранна поява и проследяване развитието на преекламписията с ранно начало. Проучванията трябва да бъдат насочени към други категории биомаркери.

ВЪВЕДЕНИЕ

Преекламписията (PE) се характеризира с новопоявили се хипертония ($\geq 140/90$ mmHg) и протеинурия (0.3 g в проба от 24-часова урина), след 20 гестационна седмица. PE е основна причина за майчина и перинатална заболеваемост и смъртност. PE усложнява около 2-8% от бременностите по целия свят^[1]. Това е едно от най-често срещаните хипертензивни нарушения на бременността. Въпреки този факт, PE все още не е напълно проучена. Все повече данни съществуват за участието на биомаркерите

от групата на лектините и матриксните металопротеинази в патофизиологията на преекламписията.

Предвид широката биологична функционалност на Галектин-3 днес се знае, че той участва в патогенезата на рака, възпалението и фиброзата, като и някои сърдечни заболявания и инсулт^[2,3,4]. През 2009 г. авторите van Kimmeneade и сътр. съобщават данни, че експресията на Галектин-3 е асоциирана с различни процеси, свързани със сърдечната недостатъчност, включително пролиферация на ми-

офибробласти, фиброгенеза, възстановяване на тъканите, възпаление и камерно ремоделиране^[5]. Галектин-3 модулира растежа на бъбречните кисти при вродена поликистозна бъбречна болест.

MMP-1 е важен член от семейството на MMP. Субстратите на MMP-1 са колаген и метагелатин, които играят основна роля в инвазията на трофобласта^[6]. MMP-1, известна също като колагеназа-1, е първата MMP, идентифицирана от Gross и Lapierre през 1962 г.^[7]. MMP-1 може също да инду-

А. Николов*,
Н. Поповски*,
Научно-изследователски
институт, Медицински
Университет - Плевен
Катедра Акушерство и
гинекология, Медицински
Университет - Плевен

Сърдечна недостатъчност при бременност - актуални терапевтични препоръки

Сърдечно-съдовите заболявания (ССЗ) са най-честата причина за усложнения и смърт по време на бременност в развитите страни. Непрекъснато се повишава броят на жените със ССЗ, които забременяват, което от своя страна води до завишение и на показателя майчина смъртност. Добре известен факт е, че сърдечната недостатъчност повишава риска за преждевременно раждане, дихателна недостатъчност и развитие на аритмии.

ЛИТЕРАТУРНИ ДАННИ

Сърдечната недостатъчност (СН) е едно от най-честите усложнения при жените със сърдечни заболявания по време на бременност^[1]. Причините, които могат да доведат до развитие на СН при бременност, са разнообразни - ревматизъм, митрална/аортна клапна стеноза, вроден сърдечен порок (предсърден септален дефект, камерен септален дефект, коарктация на аортата), наличие на клапна протеза, ендокардит, миокардит, перикардит, аортна аневризма, синдром на Марфан и др. Допълнителни фактори, които играят важна роля за появата на СН при сърдечно болни жени по време на бременност, могат да бъдат анемия, тиреотоксикоза и др. Механизмът, по който пациентките с предшестващо сърдечно заболяване могат да развият СН, е най-често в резултат на индуцирана от бременността хиперволемия и значително повишен минутен обем на сърцето в третия триместър^[2]. Поради тази причина, процентът на бременни жени, които развиват сърдечна недостатъчност, особено в периода след раждането се повишава^[3].

Ето защо, ранното откриване на жените с повишен риск за развитие на СН би позволило и по-ранна терапевтична намеса^[4]. Освен това, по-тясното сътрудничество между акушер-гинеколозите и кардиолозите по време на мониторирането на бременността при жени със ССЗ би позволило осъществяване на рисковата стратификация, по-точно проследяване, навременна терапия, намаляване на усложненията и по-добър изход при високорисковите бременности^[5,6].

Съгласно 2021 ESC Heart Failure Guidelines^[6], насоките за терапия на сърдечна недостатъчност при бременност могат да се разделят в две главни направления: лечение на СН, съществувала преди бременността и лечение на новопоявила се СН по време на бременността.

- Препоръки за лечение на СН, съществувала преди бременността
Терапията включва модифициране на медикаментите за лечение на СН, за да се избегне увредата на плода. ACE-инхибиторите, ангиотензин II рецепторните блокери (ARB), ангиотензин-рецепторните неприлизино-

ви инхибитори (ARNI), минералкортикоидните рецепторни антагонисти (MRA), ивабрадин и инхибиторите на натриево-глюкозния котранспортер 2 (SGLT2) са противопоказани и трябва да бъдат спрени до зачеването с активно клинично и ехокардиографско мониториране. Бета-блокери трябва да бъдат продължени и преклочени към бета-1-селективни блокери (бизопролол, метопролол сулцинат). Хидралазинът, пероралните нитрати и метилдопа могат да бъдат започнати при нужда. При жените със СН и предсърдно мъждене (ПМ) се препоръчва антикоагулация с ниско-молекулярен хепарин (HMX), в първите и последните триместри, а витамин K-антагонисти с обичайните таргетни INR или HMX - във втори триместър (Фиг. 1). Директните орални антикоагуланти трябва да бъдат избягвани^[7].

- Препоръки за лечение на новопоявила се СН по време на бременността

Лекият и средно-тежкия случаи могат да бъдат третирани с перорални диуретици, бета-блокери, хидралазин и перорални нитрати. Бремен-

Popovski NK, Nikolov AG. DIMINISHED SERUM TIMP-2 LEVELS ARE ASSOCIATED WITH SEVERE PREECLAMPSIA: A CROSS SECTIONAL STUDY. Proceedings of BAFA's Annual International Scientific Conference, 08 Oct 2021, 365-371 ISSN 2738-716X- 15т.



ГОДИШНА МЕЖДУНАРОДНА НАУЧНА КОНФЕРЕНЦИЯ НА
ВИСШЕ ВОЕННОВЪЗДУШНО УЧИЛИЩЕ „ГЕОРГИ БЕНКОВСКИ“
08 ОКТОМВРИ 2021 г.
ГР. ДОЛНА МИТРОПОЛИЯ

DIMINISHED SERUM TIMP-2 LEVELS ARE ASSOCIATED WITH SEVERE PREECLAMPSIA: A CROSS-SECTIONAL STUDY

Nikola K. Popovski*, Asparuh G. Nikolov**,

* n_popovsky@abv.bg, Faculty of Medicine, Medical University-Pleven, Pleven, Bulgaria,;
<http://orcid.org/0000-0003-2142-2053>

** a_nicoloff@yahoo.com, Institute for Scientific Research, Medical University-Pleven, Pleven,
Bulgaria, , <http://orcid.org/0000-0003-4289-5124>

Abstract

Introduction: Tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-2 (TIMP-2) suppresses naturally the activity of matrix metalloproteinase-2 (MMP-2), which is an important regulator of vascular collagen type IV (CIV) remodeling in healthy and complicated pregnancy.

Aim: Having in mind, the impaired CIV turnover in preeclampsia (PE), the aim of the present study was to determine levels of MMP-2 and TIMP-2 in sera of women with preeclampsia and to investigate an existence of association between their levels and preeclampsia severity.

Materials and methods: Fifty-five women with preeclampsia were examined in the present study. The mean age of the patients was 24.9±6 years. Patients with PE were divided on two subgroups: mild PE (n=29) and severe PE (n=26). The enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) was used to determine serum levels of MMP-2 and TIMP-2.

Results: There was not statistically significant difference between serum MMP-2 levels in Severe PE vs. Mild PE 11.8 (9.1±15.5) vs. 11.1 ng/ml (9.1±15.2) ($p>0.05$). Serum TIMP-2 levels in Mild PE were statistically significantly higher than in Severe PE 1.06 ng/ml (0.71±1.63) vs. 0.53 (0.32±1.05) ($KW=6.103$; $p=0.013$). Logistic regression model for evaluation the relationship between TIMP-2 and severity of preeclampsia was statistically significant: $OR=0.582$, (95% $CI=0.313\pm1.081$); ($p=0.032$).

Conclusion: TIMP-2 is involved in the abnormal collagen type IV remodelling of uterine arteries in preeclampsia. Further studies are needed to clarify whether diminished serum TIMP-2 levels could be used as biomarker for the severity of preeclampsia.

Keywords: collagen type IV, tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-2, preeclampsia

INTRODUCTION

Matrix metalloproteinases (MMPs) and tissue inhibitors of matrix metalloproteinases (TIMPs) are important regulators of uterine and vascular extracellular matrix (ECM)

А. Николов¹,
Н. Поповски²
¹Научно-изследователски
институт, Медицински
университет - Плевен
²Катедра Акушерство и
гинекология, Медицински
университет - Плевен

Функция на матриксните металопротеинази-2 и -9 в патогенезата на хипертензивните състояния на бременността: Възможен потенциал като бъдещи диагностични биомаркери

Все повече данни показват, че екстрацелуларният матрикс (ЕЦМ) играе важна роля в патогенезата на хипертензивните състояния на бременността. От огромно значение е равновесието между процесите на синтеза и деградацията на неговите основни компоненти - колаген тип I, III и IV, базалната мембрана и протеогликаните. В този аспект, матриксните металопротеинази (MMPs) имат ключова роля в процесите на разграждане на голяма част от тези компоненти на ЕЦМ, докато регулацията на активността на MMP се осъществява посредством тъканните инхибитори на матриксните металопротеинази (TIMPs). По време на преeklampсия е установено, че метаболизмът на маточния извънклетъчен матрикс е абнормално променен.

ЛИТЕРАТУРНИ ДАННИ

Хипертензивните състояния на бременността (ХСБ) са най-често срещаните медицински усложнения, засягащи 5-10% от бременностите в глобален мащаб. Тяхното ранно откриване е критично важно за стратификацията на риска и предотвратяването на по-нататъшните компликации. Преeklampсията (ПЕ) усложнява около 2-8% от бременностите по целия свят^[1]. Тя се характеризира с новопоявили се хипертония ($\geq 140/90$ mmHg) и протеинурия (0.3 g в проба от 24-часова урина) или крайна органна дисфункция, след 20 гестационна седмица. ПЕ е основна причина за майчина и перинатална заболеваемост и смъртност. Това е едно от най-често срещаните хипертензивни нарушения на бременността. Над 2/3 от хипертензивните усложнения на бременността се класифицират като ПЕ^[2]. ПЕ е най-честото усложнение на бременността и е сред основните причини за майчина смъртност в България^[3,4]. Установено е, че приблизително половината

от случаите на бременните жени със суперпонирана ПЕ имат анамнеза за артериална хипертония преди бременността^[5]. Въпреки този факт, ПЕ все още не е напълно проучена. Все повече данни съществуват за участието на биомаркерите от групата на матриксните металопротеинази и техните инхибитори в патофизиологията на преeklampсията^[2].

Добре известно е, че за поддържане на баланса между процесите на синтеза и деградацията в съединителната тъкан, ключово значение имат основните компоненти на екстрацелуларния матрикс (ЕЦМ) - колаген тип I, III и IV, базалната мембрана и протеогликаните^[6]. Матриксните металопротеинази (MMPs) играят важна роля в процесите на разграждане на голяма част от тези компоненти на ЕЦМ, докато регулацията на активността на MMP се осъществява посредством тъканните инхибитори на матриксните металопротеинази (TIMPs). Колагеназите (MMP-8 и MMP-13) разграждат колаген тип I

и III - основни структурни компоненти на маточната стена, докато желатиназите (MMP-2 и MMP-9) са важни регулатори на утерното съдово ремоделиране при нормална бременност, чрез разграждането на колаген тип IV^[4].

Физиологичната бременност е свързана с изразени хемодинамични и маточни промени, които позволяват адекватен утероплацентарен кръвоток и разширяване на матката за растящия плод. Тези промени, свързани с бременността, включват значително утсроплацентарно и съдово ремоделиране. Матриксните металопротеинази са важни регулатори на съдовото и маточното ремоделиране. Увеличаването на MMP-2 и MMP-9 е свързано с вазодилатация, плацентация и разширяване на матката по време на нормална бременност. Увеличаването на MMP може да бъде предизвикано от увеличеното производство на естроген и прогестерон по време на бременност. MMP експресията/активността може

А. Николов¹,
Н. Поповски²
¹Сектор "Предклинични и
клинични изследвания", Факултет
„Фармация“, Медицински
Университет - Плевен
²Катедра „Акушерство и
Гинекология“, Медицински
Университет - Плевен

Абнормални промени в сърдечния екстрацелуларен матрикс при сърдечна недостатъчност: основни патогенетични механизми

Сърдечният екстрацелуларен матрикс (ЕЦМ) се състои от комплексна мрежа от фибриларен колаген, базална мембрана и протеоглигани. Миокардните фибриларни колагени (колаген тип I и тип III) осигуряват структурния интегритет на граничните кардиомиоцити, осигурявайки по този начин възможността миоцитното съкращение да се трансформира в цялостна ЛК-помпена функция. Това е много важно за поддържането на равномерно разпределение на миофибрилите в миоцитите чрез колаген-интегрин-цитоскелет-миофибрилните връзки. Доказано е, че както при животните, така и при хората промените във фибриларната колагенова мрежа са свързани с промени в ЛК геометрия и функция. Поради това патологични промени в структурата на миокардния колаген могат да доведат до прогресивна ЛК дилатация и ремоделиране, които са в основата на развитието на хроничната сърдечна недостатъчност (ХСН). Повишеното натрупване на фибриларен колаген (фиброза) се наблюдава при множество сърдечни заболявания. Важно е да се подчертае, че така наречената „заместителна фиброза“ е най-често крайна фаза в този патологичен процес. Следователно, ремоделирането на миокардния колаген, което се наблюдава при прогресивната ЛК недостатъчност се дължи на абнормалности не само в колагеновата синтеза, но и в неговото разграждане. Ето защо днес се смята, че миокардният ЕЦМ е в динамично равновесие определено от молекулите, които са свързани с матриксната деградация и биопептидите, които инхибират това разграждане. Последните проучвания в областта на ХСН ясно демонстрират, че екстрацелуларните ензими за де-

градация, наричани матриксни металопротеази (MMP) се срещат в миокарда на болни с ХСН.

СЪРДЕЧЕН ЕКСТРАЦЕЛУЛАРЕН МАТРИКС - СТРУКТУРА И ФУНКЦИЯ
Сърдечният екстрацелуларен матрикс представлява динамична и метаболитно активна структура, която играе независима и важна роля в прогресията на сърдечната недостатъчност. Добре известен факт е, че сърдечният ЕЦМ включва мрежа от фибриларен колаген, базална мембрана и протеоглигани. Колаген тип I (КОЛ1) и тип III (КОЛ3) осигуряват структурния интегритет на граничните кардиомиоцити, осигурявайки по този начин предаването на миоцитното съкращение в ЛК помпена функция^[1]. Сърдечният ЕЦМ е смятан дълго време за релативно инертен, подпомагащ скелет на миоцитите и съдовете на сърцето. Сега се знае, че сърдечният ЕЦМ е една биоактивна структура, която играе ключова роля в прогресията на сърдечната недостатъчност^[2]. Доказано е, че оценката на кардиалната колагенова обмяна посредством определянето на биологични маркери е полезно средство за мониторирането на ремоделирането и фиброзата на сърдечната тъкан както при експериментални животински модели, така и при клинични проучвания с пациенти^[3].

СЪВРЕМЕННА КОНЦЕПЦИЯ ЗА АБНОРМАЛНИТЕ ПРОМЕНИ В СЪРДЕЧНИЯ ЕКСТРАЦЕЛУЛАРЕН МАТРИКС ПРИ СЪРДЕЧНА НЕДОСТАТЪЧНОСТ

Извънклетъчният матрикс представлява структура, която играе важна роля в развитието и прогресията на много сърдечно-съдови заболявания (ССЗ). Добре известен факт е, че

фиброзата може да се наблюдава при разнообразни ССЗ. Сърдечната недостатъчност е пример за абнормално колагеново натрупване, което повишава миокардната ригидност и влошава контрактилните свойства на миокарда. Освен това е намерена и връзка между сърдечното ремоделиране и развитието на ХСН^[4]. Сърдечното ремоделиране се дефинира като "група от молекулярни, клетъчни и интерстициални промени, които се манифестират клинично с нарушения в размера, масата, геометрията и функцията на сърцето след действието на определен стресов импулс"^[5,6]. Този процес може да бъде задействан от фактори като исхемия (миокарден инфаркт), възпаление (миокардит), хемодинамично обременяване (обемно или пресорно) или неврохормонална активация^[7,8]. Парадоксално, сърдечното ремоделиране се счита както за адаптивен, така и за маладаптивен процес. Първоначално се осъществяват клетъчни промени в сърдечната структура като миоцитна хипертрофия, некроза и апоптоза и след това се натрупва фибриларен колаген в ЕЦМ (този процес често се дефинира като "миокардна фиброза")^[9,11,12]. Той се свързва с нарушен колагенов метаболизъм, проявяващ се с ускорена синтеза и акумулация на КОЛ1 и КОЛ3 в миокарда^[13,14]. Едновременно с това, колагеновата деградация е забавена и сърдечната функция неопорно се уврежда в късните стадии^[25].

МЕХАНИЗМИ НА МИОКАРДНАТА ФИБРОЗА ПРИ СЪРДЕЧНА НЕДОСТАТЪЧНОСТ

Ранните проучвания на колагеновата обмяна при сърдечна недостатъч-

Angel Danchev Yordanov, Krasimira Zhivkova Zhelyaskova, Ilko Ivanov Iliev, Polina Petkova Vasileva, Nikola Kalinov Popovski. Et al. Very Large, Rapidly Growing Myoma during Second Trimester of Pregnancy - Outcome. J Gynecol Women's Health 2017; 7(3): 555711. DOI: 10.19080/JGWH.2017.07.555711.- 5r.

Very Large, Rapidly Growing Myoma during Second Trimester of Pregnancy - Outcome



Angel Danchev Yordanov^{1*}, Krasimira Zhivkova Zhelyaskova², Ilko Ivanov Iliev³, Polina Petkova Vasileva³, Nikola Kalinov Popovski³ and Momchil Denev Ivanov⁴

¹Clinic of Gynecologic Oncology, University Hospital "Dr. Georgi Stranski"-Pleven, Bulgaria

²Medical Center "Petinka Tzvetkova"-Varna, Bulgaria

³Department of Obstetrics and Gynecology, Medical University, Bulgaria

⁴MHAT "Saint Paraskeva"-Pleven, Bulgaria

Submission: October 18, 2017; Published: October 26, 2017

*Corresponding author: Angel Danchev Yordanov, Clinic of Gynecologic Oncology, University Hospital "Dr.G. St ranski"-Pleven, Bulgaria, Email: angel.jordanov@gmail.com

Abstract

Introduction: The leiomyoma is the most common gynaecological tumor. Uterine myomas during pregnancy occur in 2 to 10% of all cases. One tenth of those may lead to complications of the pregnancy. According to most ultrasounds studies myomas remain the same size or become smaller during pregnancy.

Case: This case report is about 34 year old woman, nullipara, in 14th week of pregnancy. Through ultrasound observation was found subserous pediculated myoma node with diameter of 20cm. When the pregnancy was found, the myoma was not. A median laparotomy with myomectomy was performed without any complications. On the 38th week of pregnancy a healthy, 3400g, full-term baby was delivered by cesarean section.

Conclusion: Though rarely, rapidly growing and very large myomas can be an indication for miomectomy during the second trimester of pregnancy. Laparotomic myomectomy should be preferred over laparoscopic myomectomy in cases of very large myomas, due to prolonged operative time, inapplicability of in-bag morcellation and related risks of dissemination of a leiomyoma or leiomyosarcoma.

Keywords: Very large myoma; Pregnancy; Myomectomy; Rapidly growing myoma

Introduction

The leiomyoma is the most common benign gynaecological tumour [1]. Uterine myomas during pregnancy occur in 2 to 10% of all cases. One tenth of those may lead to complications of the pregnancy. According to most ultrasounds studies myomas remain the same size or become smaller during pregnancy [2-4]. Estrogen and progesterone were thought to play a major role in the development and growth of myomas, but recently this theory has been questioned.

Usually myomectomy is avoided during pregnancy, but in some situations it is indicated, despite the risk of hemorrhagic complications that may require hysterectomy due to the increased vascularity [5-7]. Laparotomic myomectomy during pregnancy has been reported as a safe approach more than a hundred years ago [8,9]. The most common indications for myomectomy during pregnancy are acute pelvic pain that is not responsive to medical therapy, signs of red infarction or torsion

of pedunculated myomas, and abdominal discomfort due to a large or rapidly growing myomas [7,10].

Clinical Case

We present a 34 year old nulliparous, Caucasian woman at 14th week of gestation. The patient was admitted in our clinic with a 20cm myoma. A few months ago, before the conception, through ultrasound observation a normal gynecological status was found. At 5th gestational week a normal pregnancy was detected, without any signs of myoma. At 7th week of pregnancy a 3.5cm. subserous myoma was found. At 12th week of pregnancy the ultrasound observation showed a subserous pediculated myoma on the left edge of the uterine fundus with dimensions 15/10.9cm. The analysis of the ultrasound observations showed unexpected progressive increasing of the myoma size. Because of the rapid growth and the big size a median laparotomy with myomectomy was performed. A 23cm pedunculated subserosal

Публикации в чужди списания с IF – e-supplements – представени научни съобщения на конгреси с международно участие:

1. **Popovski N**, Nikolov A. Fulminant severe HELLP syndrome in early onset preeclampsia: A case report. **2019 ISSHP: European Congress, Lund, Sweden Pregnancy Hypertension**, Volume 17, Supplement 1, Pages S23-S24 (October 2019) **(IF-1.992)** ISSN: 2210-7789
2. Nikolov AG, Tzekova ML, Kostov KM, **Popovski NK**. Circulating serum markers of collagen type III synthesis in high atherogenic risk patients with heart failure and coronary artery disease. **88th EAS Congress, Virtual 2020 Geneva, Switzerland** **Atherosclerosis 2020**, December; 315: e257 ISSN 0021-9150 **(IF- 3.919)**
3. Nikolov AG, Tzekova ML, Kostov KM, Blazhev AB, **Popovski NK**. Association between serum anti-elastin IgA antibodies levels and hypertension treatment and control in diabetic patients. **88th EAS Congress, Virtual 2020 Geneva, Switzerland** **Atherosclerosis 2020**, December; 315: e245 ISSN 0021-9150 **(IF- 3.919)**

Резюмета от участия в научни форуми в България, представяни като доклади и постери:

4. **Поповски Н**, Николов А. Прогностична стойност на биомаркерите за хипертензивни нарушения на бременността- настоящо приложение и нови тенденции. **Абстракти от XXXVII Национална Акушерска Конференция 20-23 Юни 2019 "Ривиера", Акушерство и гинекология 2019 Suppl. 9, ISSN 0324-0959**
5. **Поповски Н**, Николов А. Серумни нива на Подокаликсин при прееклампсия и тяхната връзка с майчините ехокардиографски и доплерови ултразвукови параметри. **XXXIX Национална акушерска конференция. 16-19.06.2022г. х-л РИУ, Св. Влас**
6. **Popovski N**, Nikolov A. Gestational Hypertension: Current Immunological Markers and Future Trends. *Jubilee Scientific Conference "45 years Medical University – Pleven", 31 Oct - 2 Nov, 2019* **Journal of Biomedical and Clinical Research**. Vol.12 Number 1, Supplement 2, 2019, 25 (ISSN: 1313-9053)
7. Nikolov A, Tzekova M, Blazhev A, Kostov K, **Popovski N**, Drenovski T. Serum Levels of Angiotensin II and Tissue Inhibitor of Matrix Metalloproteinase-3 in Patients with Heart Failure and Essential Hypertension. *Jubilee Scientific Conference "45 years Medical University – Pleven", 31 Oct - 2 Nov, 2019* **Journal of Biomedical and Clinical Research**. Vol.12 Number 1, Supplement 2, 2019, 39 (ISSN: 1313-9053)