



МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ - СОФИЯ
MEDICAL UNIVERSITY OF SOFIA

СБОРНИК
Резюмета на изследователски проекти
2006-2007

**Бюджетно финансирани проекти на медицински научни
изследвания**

Медицински Университет – София
Отдел “Наука”

Съдържание

Въведение

Оценяващ екип – състав на Съвета по медицинска наука към Академичния съвет на Медицински университет – София.....

Състав на Комисията по етика на научните изследвания (КЕНИМУС) към Медицински университет – София

I. Конкурси „Грант’ 2006” и „Грант’ 2007”

1. Медико-биологична област.....

1.1. Договор № 40/2006 г.: Влияние на селективният инхибитор на CK2 –ТВВ върху клетъчния цикъл на автокринно пролифериращи нормални, човешки, епидермални кератиноцити.....

1.2. Договор № 21/2007 г.: Изследване на ефекта на специфичния CDK-инхибитор CYC202 върху HPV16 Е6 и Е7-трансформирани човешки кератиноцити.....

1.3. Договор № 13/2007 г.: Изследване на експресията, субклетъчната локализация и регулаторни функции на малкия G-белтък, Rac1, в човешки кератиноцити и епидермис.....

1.4. Договор № 54/2007 г.: Изследване на растежната роля на малката GТФаза Rac1 в човешки кожни фибробласти.....

1.5. Договор № 19/2007 г.: Изследване на ролята на CK2 в регулацията на гена за инволукрин.....

1.6. Договор № 15/2006 г.: Постоперативна болка: експериментални модели и фармако-терапевтични подходи за нейното повлияване.....

1.7. Договор № 35/2006 г.: Участие на ангиотензинови AT₁ рецептори в регулацията на циркадианните ритми на болковия праг у спонтанно хипертензивни плъхове.....

1.8. Договор № 7/2007 г.: Изследване ролята на хронично третиране със селективни AT₂ рецепторни лиганди върху денонощния ритъм на болков праг при плъхове.....

1.9. Договор № 2/2007 г.: Експериментални модели и фармакологично модулиране на невропатичната алодиния и хипералгезия.....

1.10. Договор № 6/2007 г.: Студов стрес: ефекти на кикторфин върху pos и nαph-d позитивни неврони в мозък и надбъбрек на плъх.....

1.11. Договор № 47/2007 г.: Участие на фосфатидилинозитол 3-киназата в активираните от атигенният рецептор каскади в В-клетъчната линия RAMOS.....

1.12. Договор № 8/2007 г.: Хистохимично и имунохистохимично изследване на дегенеративните промени на междупрешленовите дискове при човек. Корелации между възпаление и дегенерация.....

1.13. Договор № 9/2006 г.: Изследване на тирозин фосфатазната активност в Ramos В клетки с IN-GEL фосфатазни проби.....

1.14. Договор № 2/2006 г.: Скрининг за молекулни дефекти в ген p1ra1 при български пациенти с наследствена спастична параплегия.....

1.15. Договор № 5/2007 г.: Цялостно геномно сканиране за микроструктурни небалансирани хромозомни аберации при хемихиперплазия и Proteus синдром.....

1.16. Договор № 27/2007 г.: Изследване влиянието на мутации в BRCA1 и BRCA2 гените върху

- развитие на рак на гърдата и рак на простатата.....
- 1.17. *Договор № 29/2007 г.*: Роля на мутациите в подоциновия ген (NPHS2) за патологията на стероид-резистентния нефротичен синдром и за популационния риск от микроалбуминурия в България.....
- 1.18. *Договор № 17/2007 г.*: Въвеждане на нов метод за откриване на големи делеции/дупликации в дистрофиновия ген. Подготовка на български пациенти с мускулна дистрофия тип Дюшен/Бекер за генна терапия.....
- 1.19. *Договор № 40/2007 г.*: Оценка на яйчниковия ресурс – анализ на плоидността и състоянието на хроматина при овоцити, изолирани от оперативно отстранена яйчникова тъкан.....
- 1.20. *Договор № 28/2007 г.*: Изследване на ролята на полиморфните варианти на метаботропния глутаматен рецептор 1 за предразположение към афективни разстройства и наркотични зависимости.....
- 1.21. *Договор № 1/2006 г.*: Изследване на сигнално-трансдукционните механизми, медиращи митогенния ефект на пролактина при лимфоидната клетъчна линия Nb2.....
- 1.22. *Договор № 4/2006 г.*: Механизми за повлияване на МАП киназната активност в първични клетки от млечна жлеза на заек.....
- 1.23. *Договор № 5/2006 г.*: Проучване влиянието на различни протеинкиназни инхибитори върху експресията на MAP Киназните фосфатази - MKP-1, 2 и 3 в автономно пролифериращи епидермални кератиноцити.....
- 1.24. *Договор № 7/2006 г.*: Дизайн и синтез на хромогенни и флуорогенни субстрати на база 2-аминоакридон за не каспазни протеинази участващи в апоптозата.....
- 1.25. *Договор № 27/2006 г.*: Проучване влиянието на медния хелатор тетратиомолибдат върху оксидативните увреждания при експериментален диабет.....
- 1.26. *Договор № 57/2007 г.*: Проучване действието на оселтамивир при експериментален модел на грипна вирусна инфекция тип А.....
- 1.27. *Договор № 20/2007 г.*: Изясняване ролята на Протеин Киназа C μ / PKD1 в процесът на пролиферация на човешки епидермални кератиноцити
- 1.28. *Договор № 39/2007 г.*: Микроделеции на У хромозомата при идиопатична азооспермия и остра олигоспермия – пилотно изследване чрез ДНК микрочипове.....
- 1.29. *Договор № 10/2007 г.*: Хистоморфологични промени в аортата на нормотензивни и спонтанно хипертензивни плъхове при липофундин-индуциран модел на атеросклероза.....
- 1.30. *Договор № 42/2007 г.*: Промени на цитоскелета на епителните клетки на стомашната лигавица в резултат на взаимодействието с *Helicobacter pylori*.....
- 1.31. *Споразумение № 1/2006 г. по Договор № 4/2004 г.*: Значение на взаимодействието между бъбречните нерви, ендотелините и азотния оксид в регулацията на бъбречната функция и вариациите на артериалното налягане и сърдечната честота у спонтанно-хипертензивни плъхове.....
- 1.32. *Договор № 1/2007 г.*: Невропатична алодиния и възпалителна хипералгезия: роля на половите стероидни хормони (17β -estradiol и testosterone) и пола.....
- 1.33. *Договор № 10/2006 г.*: Молекулярно-генетично типичане на продуциращите широкоспектърни бета-лактамази (ESBL), причинители от семейство Enterobacteriaceae на

- взривове вътреболнични инфекции в МБАЛ “Царица Йоанна” – София.....
- 1.34. *Договор № 13/2006 г.*: Генетични проучвания върху факторите на вирулентността в клинични изолати *Moraxella Catarrhalis*.....
 - 1.35. *Договор № 23/2006 г.*: Проучване на *Helicobacter Pylori* инфекцията в България чрез определяне на щамовата антибактериална резистентност и фактори на вирулентност.....
 - 1.36. *Договор № 11/2006 г.*: Епидемиологично проучване на клинично-значими щамове *K.pneumoniae* и *E.coli* продуценти на широкоспектърни бета-лактамази (ESBL).....
 - 1.37. *Договор № 33/2007 г.*: Молекулярно-генетични проучвания върху факторите на вирулентност на клинично-значими щамове *pseudomonas aeruginosa*.....
 - 1.38. *Договор № 22/2007 г.*: Проучване на рисковите фактори и високорисковите групи за антибактериална резистентност и вирулентност на *Helicobacter Pylori* у нас.....
 - 1.39. *Договор № 15/2007 г.*: Молекулярно-генетично проучване на клинични *K. pneumoniae* и *E. coli*, продуценти на широкоспектърни бета-лактамази (ESBL); охарактеризиране на локализацията на CTX-M гените.....
 - 1.40. *Договор № 9/2007 г.*: Изолиране, характеризиране и изследване на молекулните механизми на диференциране на мезенхимни клетки от зъбна пулпа, под въздействието на растежни фактори.....
 - 1.41. *Договор № 33/2006 г.*: Термични и медико-биологични проучвания (in vivo) на материали за предварително неснемаемо зъбопротезиране.....
 - 1.42. *Договор № 32/2007 г.*: Проучване на патентната чистота на новоразрешени статини и разработване на валидирани методи за контрол на качеството на активните субстанции.....
 - 1.43. *Договор № 17/2006 г.*: Анализ на фенолни съединения в *Hypericum annulatum* Moris чрез високоефективна течна хроматография.....
 - 1.44. *Договор № 29/2006 г.*: Биотехнологично и фитохимично проучване на българския ендемит *Linum. tauricum* Willd. ssp. *Linearifolium*.....
 - 1.45. *Договор № 31/2007 г.*: Фитохимично проучване на вида *Hypericum elegans* Stephan ex Willd, *Guttiferae*.....
 - 1.46. *Договор № 37/2007 г.*: Проучване потенциала на различни щамове *Agrobacterium rhizogenes* при генетични трансформации in vitro в лечебни растения и влиянието им върху продукцията на биологично активни вещества.....
 - 1.47. *Договор № 18/2007 г.*: Фитохимично и фармакологично проучване на *Astragalus hamosus* L. (fabaceae).....
 - 1.48. *Споразумение № 3/2006 г. по Договор № 23/2005 г.*: Получаване и охарактеризиране на температурно-чувствителни полимерни наночастици с индометацин на база поли(етиленоксид)-поли(N-изопропилакриламид) (PEO-PNIPAA).....
 - 1.49. *Договор № 24/2007 г.*: Създаване на дълго циркулиращи липозоми като носители на противотуморни лекарствени вещества. Технологично, биофармацевтично и фармакокинетично охарактеризиране.....
 - 1.50. *Споразумение № 2/2006 г. по Договор № 25/2004 г.*: Разработване на метод за едновременно определяне концентрацията на полиамини, катехоламини и аминокиселини в биологични проби чрез високоефективна течна хроматография

- (HPLC).....
- 1.51. *Договор № 14/2007 г.*: Анализ на биогенни амини в популярни български храни и напитки.....
 - 1.52. *Договор № 14/2006 г.*: Ефекти на нестероидни (фито-) и стероидни естрогени върху ноцицепция/хипералгезия и възпалителна реакция: значение на пола и генетичния терен.....
 - 1.53. *Договор № 11/2007 г.*: Проучване на клетъчните и молекулни механизми на действие на цитотоксични платинови, паладиеви и рутениеви метални координационни съединения.....
 - 1.54. *Договор № 3/2007 г.*: Ефекти върху телесната температура на лекарства с GABA-миметично действие при експериментални модели на плъхове...
 - 1.55. *Договор № 41/2007 г.*: Ефект на налтрексон върху имунната функция на овариектомирани плъхове с депресивни промени и с експериментален модел на алкохолизъм.....
 - 1.56. *Договор № 12/2007 г.*: Хиператомарин, ацилфлороглуцнинол от *Hypericum annulatum*: изоліране, пречистване и проучване за цитотоксична и антиангиогенна активност при системи *ин витро*.....
2. *Медико-клинична област*.....
- 2.1. *Договор № 37/2006 г.*: Мултидисциплинарно проучване за скрининг, диагностика и когнитивна рехабилитация на невродегенеративните заболявания с дементен синдром в България.....
 - 2.2. *Договор № 45/2007 г.*: Ендофенотипна характеристика на болни с Афективни разстройства.....
 - 2.3. *Договор № 51/2007 г.*: Ранна диагностика на деменция при болест на Паркинсон.....
 - 2.4. *Договор № 55/2007 г.*: Оценка на лъчечувствителността при пациенти с Множествена склероза чрез радиационно индуцирани микронуклеуси в лимфоцити от периферна кръв.....
 - 2.5. *Договор № 50/2007 г.*: Клинико-генетично проучване на окулофарингеална мускулна дистрофия (ОФМД) в България.....
 - 2.6. *Договор № 4/2007 г.*: HLA клас II генетичен полиморфизъм при болни с антифосфолипиден синдром.....
 - 2.7. *Договор № 18/2006 г.*: Вирусологично и молекулярно-биологично проучване върху разпространението на ротавирусната инфекция сред детското население в България и клинично протичане на заболяването....
 - 2.8. *Договор № 42/2006 г.*: Генетичен полиморфизъм на NK рецепторите и техните лиганди – роля за функционалната активност на NK клетките в процеса на стареене.....
 - 2.9. *Договор № 8/2006 г.*: Скринингов ВЕТХ анализ за нискомолекулни биомаркери при пациенти с установен карцином на пикочния мехур или карцином на простатната жлеза.....
 - 2.10. *Договор № 30/2006 г.*: Установяване на *braf-t1796a* мутация в цитологичен материал от тънкоиглена биопсия като допълнителен диагностичен и прогностичен критерий за папилярния тиреоиден карцином.....
 - 2.11. *Договор № 21/2006 г.*: Проучване промените на някои цитокини при термодеструкция и алкохолизация при пациенти с първичен и метастатичен чернодробен рак.....
 - 2.12. *Договор № 28/2006 г.*: Проучване ролята на полиморфизми в гени *XRCC1* и *XRCC3* за

- развитие на ранните лъчеви реакции при карцином на маточната шийка и ендометриума.....
- 2.13. *Договор № 36/2006 г.*: Изследване експресията на транскрипционните фактори на Wilms' (WT1) и ядрения фактор капа В (NF-kB) и тяхното прогностично значение при болни с остра миелоидна левкемия.....
- 2.14. *Договор № 30/2007 г.*: In vitro изследване на химиочувствителността и експресията на антиапоптотични фактори в мононуклеарни клетки от пациенти с хронична лимфоцитна левкемия и мултиплен миелом.....
- 2.15. *Договор № 20/2006 г.*: Оценка на сърдечно-съдовия риск при младежи с обезитет на възраст 17-20 г. въз основа на някои адипоцитокени, протромбогенни и проинфламаторни фактори.....
- 2.16. *Договор № 16/2007 г.*: Изследване наличието на *helicobacter pylori* в устната кухина на хора с доказана хеликобактер пилорна инфекция в гастроинтестиналния тракт.....
- 2.17. *Договор № 25/2006 г.*: 24-часово холтер мониториране на артериалното налягане при пациенти със захарен диабет тип 2.....
- 2.18. *Договор № 26/2006 г.*: Ролята на някои цитокини и адхезионни молекули като прогностични маркери за развитието на захарен диабет тип 2 и сърдечно-съдови събития.....
- 2.19. *Договор № 16/2006 г.*: Антимюлеров хормон при жени със затлъстяване и поликистозна яйчникова болест.....
- 2.20. *Договор № 31/2006 г.*: Някои клинично-лабораторни характеристики и еволютивни особености на субклиничния хипотиреоидизъм.....
- 2.21. *Договор № 36/2007 г.*: 24-часово холтер-мониториране на артериалното налягане при лица с предиабет.....
- 2.22. *Договор № 22/2006 г.*: Сравнение между три аналгетични протокола – най-оптимално и ефективно постоперативно обезболяване след гинекологични операции.....
- 2.23. *Договор № 35/2007 г.*: Актуални проблеми на прехидратационната терапия при субарахноидална анестезия за цезарово сечение – сравнение на ефикасността на кристалоидни и колоидни инфузионни разтвори.....
- 2.24. *Договор № 19/2006 г.*: Клинично, вирусологично и молекулярно-биологично проучване върху участието на ентероирусите в етиологията на някои невроинфекции в България.....
- 2.25. *Договор № 38/2007 г.*: Определяне ролята на *Chlamydia trachomatis* в развитието на хроничния простатит.....
- 2.26. *Договор № 43/2007 г.*: Клинично, вирусологично и молекулярно – генетично проучване върху разпространението на калцивируските инфекции в България.....
- 2.27. *Договор № 26/2007 г.*: Разработване и сравнителна оценка на методи за имунодиагностика при болни с ехинококоза.....
- 2.28. *Споразумение № 4/2006 г. по Договор № 10/2005 г.*: Изследване на някои биохимични и микробиологични параметри на смесена слюнка и зъбна плака на кариес-резистентни и кариес-нерезистентни пациенти.....
- 2.29. *Договор № 48/2007 г.*: СЕМ сравнителна характеристика на дентина на временни и постоянни зъби. Промените на зъбните структури вследствие на деминерализация, депротеинизация и приложение на съвременните генерации адхезивни системи.....
- 2.30. *Договор № 53/2007 г.*: Изследване на орални биомаркери и проучване ролята на *Candida* в

- оралната екосистема при деца.....
- 2.31. Договор № 44/2007 г.: Приложение на метода “Монте Карло симулации” в популационния фармакокинетичен анализ на кофеин.....
3. Медико-социална дейност.....
- 3.1. Договор № 46/2007 г.: Разширен регистър на хипофизните тумори в България.....
- 3.2. Договор № 32/2006 г.: Поредността на раждането – вероятен фактор за шизофрения.....
- 3.3. Договор № 6/2006 г.: Електронно обучение на студенти по Здравен мениджмънт, базирано на информационните и комуникационни технологии.....
- 3.4. Договор № 12/2006 г.: Методология, методика и технология на Web-базирана дистанционна магистратура по медицинска биохимия съобразно Наредбата за държавните изисквания за организиране на дистанционна форма на обучение във висшите училища.....
- 3.5. Договор № 49/2007 г.: Проучване на специфичните професионални трудности и образователни потребности на здравните специалисти при осигуряване на медико-социална помощ за възрастни и стари хора.....
- 3.6. Договор № 56/2007 г.: Стоматологично здраве и качество на живот.....

English pages

I. Competitions „Grant’ 2006” и „Grant’ 2007”

1. Biomedical area.....
- 1.1. Contract No. 40/2006: The influence of protein kinase CK2 inhibitor-TBB upon normal, human keratinocytes's cell cycle progression.....
- 1.2. Contract No. 21/2007: Effects of the CDK-inhibitor CYC202 on papillomavirus type 16 E6- and E7-transformed human keratinocytes.....
- 1.3. Contract No. 13/2007: Investigation of the expression, the subcellular localization and the regulatory functions of the small G-protein Rac1 in human keratinocytes and epidermis.....
- 1.4. Contract No. 54/2007: Investigation of the growth role of the small GTPase, Rac1, in regulation of normal human dermal fibroblasts.....
- 1.5. Contract No. 19/2007: The role of CK2 in regulation of involucrin gene
- 1.6. Contract No. 15/2006: Postoperative pain: experimental models and pharmaco-therapeutic approaches.....
- 1.7. Contract No. 35/2006: Participation of angiotensin AT1 receptors in the regulation of circadian rhythms of nociception in spontaneously hypertensive rats.....
- 1.8. Contract No. 7/2007: Study of the role of chronic treatment with selective AT2 receptor ligands on the diurnal rhythm of pain threshold in rats.....
- 1.9. Contract No. 2/2007: Experimental models and pharmacological modulation of neuropathic allodynia and hyperalgesia.....
- 1.10. Contract No. 6/2007: Cold stress: Effects of kyotorphin on NOS and NADPH-d positive neurons in brain and adrenal glands.....
- 1.11. Contract No. 47/2007: Involvement of phosphatidylinositol 3-kinase in BCR-triggered signaling cascades in Burkitt's lymphoma B cell line Ramos.....
- 1.12. Contract No. 8/2007: Histocemical and immunohistocemical study of degenerative changes in intervertebral discs in humans. Correlation between inflammation and

- degeneration.....
- 1.13. *Contract No. 9/2006*: Tyrosine phosphatase activities present in RAMOS B-cells determined using an in-gel phosphatase assay.....
 - 1.14. *Contract No. 2/2006*: Screening for molecular defects in gene NIPA1 among Bulgarian patients with hereditary spastic paraplegia.....
 - 1.15. *Contract No. 5/2007*: Whole genome scan for microstructural unbalanced chromosomal aberrations in hemihyperplasia and Proteus syndrome.....
 - 1.16. *Contract No. 27/2007*: Study on influence of mutations in *brca1* and *brca2* genes on breast and prostate cancer development in Bulgaria.....
 - 1.17. *Contract No. 29/2007*: Role of the mutations in the podocin gene (NPHS2) for the pathology of the steroid-resistant nephrotic syndrome and the risk of microalbuminuria in the Bulgarian population.....
 - 1.18. *Contract No. 17/2007*: Introduction of new method for detection of large deletions/duplications in the dystrophin gene. Preparation of Duchenne/Becker muscular dystrophy Bulgarian patients for gene therapy.....
 - 1.19. *Contract No. 40/2007*: Evaluation of ovarian reserve – ploid and chromatin analysis of oocytes from surgically recovered ovarian tissue.....
 - 1.20. *Contract No. 28/2007*: Investigation of the role of SNP polymorphisms in *GRM1* gene for the predisposition to bipolar affective disorder and addictions.....
 - 1.21. *Contract No. 1/2006*: Research of signal-transduction mechanisms activated in response of mitogenic stimulation with prolactin in the lymphoid cell line Nb2.....
 - 1.22. *Contract No. 4/2006*: Mechanisms for influencing MAP kinase activity in rabbit primary mammary epithelial cells.....
 - 1.23. *Contract No. 5/2006*: Research of the effects of different protein kinase inhibitors on expression of MAP Kinase phosphatases – MKP-1, 2 и 3 in human epidermal keratinocytes.....
 - 1.24. *Contract No. 7/2006*: Design and synthesis of peptidic fluorogenic substrates for non caspase apoptotic proteases based of 2-aminoacridon dye.....
 - 1.25. *Contract No. 27/2006*: Study of influence of cooper chelator tetrathiomolybdate on the oxidative damages in experimental diabetes.....
 - 1.26. *Contract No. 57/2007*: Study of effects of oseltamivir on the oxidative damages in experimental influenza virus infection type A.....
 - 1.27. *Contract No. 20/2007*: Role of Protein Kinase C μ /PKD1 in regulation of human epidermal keratinocyte proliferation.....
 - 1.28. *Contract No. 39/2007*: Genomic imbalances in patients with idiopathic azoospermia and oligospermia – DNA microarray analysis.....
 - 1.29. *Contract No. 10/2007*: Histomorphological changes of the aorta of normotensive and spontaneous hypertensive rats in Lipofundin-induced model of atherosclerosis.....
 - 1.30. *Contract No. 42/2007*: Cytoskeleton changes in the mucous stomach epithelial cells in result of *Helicobacter pylori* intervention.....
 - 1.31. *Agreement № 1/2006 to Contract No. 4/2004*: Importance of relationship between renal nerves, endothelins and nitric oxide in the regulation of renal function and in blood pressure and heart rate variability in spontaneously hypertensive rats.....
 - 1.32. *Contract No. 1/2007*: Neuropathic allodynia and inflammatory hyperalgesia: role of sex hormones (17 β -estradiol и testosterone) and gender.....
 - 1.33. *Contract No. 10/2006*: Molecular and genetic typing of extended spectrum beta-lactamases

- (ESBL) producing strains of the family Enterobacteriaceae, causing nosocomial outbreak in Queen Joanna University Hospital, Sofia.....
- 1.34. *Contract No. 13/2006*: Genetic Investigations of virulence factors of clinical isolates *Moraxella catarrhalis*.....
 - 1.35. *Contract No. 23/2006*: Evaluation of *Helicobacter Pylori* infection in Bulgaria by detection of antibacterial resistance of the strains and virulence factors.....
 - 1.36. *Contract No. 11/2006*: Epidemiologic investigations of clinical significant strains *K. pneumoniae*, *E. coli*, producers of extended spectrum beta-lactamase (ESBL).....
 - 1.37. *Contract No. 33/2007*: Molecular-genetic investigations on the virulence factors among clinically important strains of *Pseudomonas aeruginosa*.....
 - 1.38. *Contract No. 22/2007*: Evaluation of the risk factors and at-risk groups for antibacterial resistance and virulence of *Helicobacter Pylori* in Bulgaria.....
 - 1.39. *Contract No. 15/2007*: Molecular-genetic investigation of clinically significant *K. pneumoniae* и *E. coli*, extended spectrum beta-lactamase (ESBL); producers; characterization of the location of bla_{CTX-M}.....
 - 1.40. *Contract No. 9/2007*: Isolation, Characterization and Analysis of the Molecular Mechanisms of Differentiation of the Mesenchymal dental Pulp Cells, Induced with Growth Factors.....
 - 1.41. *Contract No. 33/2006*: Thermic and medico-biological investigations (in vivo) of materials used for provisional fixed prosthetics.....
 - 1.42. *Contract No. 32/2007*: Studying patent status of the newly developed statins and adaptation of the HPLC method for quality control of active substances...
 - 1.43. *Contract No. 17/2006*: HPLC analysis of phenolic compounds from *Hypericum annulatum* Moris.....
 - 1.44. *Contract No. 29/2006*: Biotechnological and Phytochemical investigation of Bulgarian endemic species *Linum. tauricum* Willd. ssp. *Linearifolium*.....
 - 1.45. *Contract No. 31/2007*: Phytochemical investigation of *Hypericum elegans* Stephan ex Willd, Guttiferae.....
 - 1.46. *Contract No. 37/2007*: Investigation of different strains of *Agrobacterium rhizogenes* on induction of genetical transformation in vitro in medicinal plants and influence of on the production of biologically active substances....
 - 1.47. *Contract No. 18/2007*: Phytochemical and pharmacological investigation of *Astragalus hamosus* L. (fabaceae).....
 - 1.48. *Agreement No. 3/2006 to Contract No. 23/2005*: Preparation and characterization of temperature-sensitive poly(N-isopropylacryl amide)-co-poly(ethylene oxide) nanoparticles loaded with indomethacin.....
 - 1.49. *Contract No. 24/2007*: Preparation of long-circulating liposomal carriers for anticancer drugs. Physicochemical characterization and pharmacokinetics.....
 - 1.50. *Agreement No. 2/2006 to Contract No. 25/2004*: Development method for simultaneous analysis of polyamines, catecholamines and amino acids in biological tissue by HPLC.....
 - 1.51. *Contract No. 14/2007*: Analysis of biogenic amines in popular Bulgarian food and drinks.....
 - 1.52. *Contract No. 14/2006*: Effect of non-steroidal (phyto-) and steroidal estrogens on nociception/hyperalgesia and inflammatory reaction: the role of gender and genetic differences.....
 - 1.53. *Contract No. 11/2007*: Investigation of the cellular and molecular modes of action of cytotoxic

- platinum, palladium and ruthenium metal coordination compounds.....
- 1.54. *Contract No. 3/2007*: Effects of GABA-ergic agents on body temperature in rat experimental models.....
- 1.55. *Contract No. 41/2007*: Effect of naltrexone on the immune function of OVX rats with depressive changes and experimental model of alcoholism.....
- 1.56. *Contract No. 12/2007*: Hyperatomarin an acylphloroglucinol from *Hypericum annulatum*: isolation, purification and investigation of its cytotoxic and antiangiogenic activity in vitro.....
2. *Medico-clinical area*
- 2.1. *Contract No. 37/2006*: Multidisciplinary approach to screen, diagnosis and cognitive rehabilitation of neurodegenerative disorders with dementia in Bulgaria.....
- 2.2. *Contract No. 45/2007*: Endophenotypic characteristic of patients with Affective Disorders.....
- 2.3. *Contract No. 51/2007*: Early diagnosis of dementia in Parkinson's disease.....
- 2.4. *Contract No. 55/2007*: Evaluation of radiosensitivity of patients with Multiple sclerosis by radiation-induced micronuclei in peripheral blood lymphocytes.....
- 2.5. *Contract No. 50/2007*: Clinical and genetic study of the first OPMD family in Bulgaria.....
- 2.6. *Contract No. 4/2007*: HLA class II genetic polymorphism in patients with antiphospholipid syndrome.....
- 2.7. *Contract No. 18/2006*: Virological and molecular-biological investigation on spreading of rotavirus infection among childhood in Bulgaria and clinical run of the illness.....
- 2.8. *Contract No. 42/2006*: Genetic polymorphism of nk receptors and their ligands – relevance for the functional activity of nk cells in aging.....
- 2.9. *Contract No. 8/2006*: Assessment of levels of amino acids, polyamines, metanephrines and catecholamines in serum and urine samples in patients with carcinoma of the bladder, adenocarcinoma of the prostate and BPH.....
- 2.10. *Contract No. 30/2006*: Analysis of BRAF^{T1796A} mutation in aspirates from thyroid nodules as additional tool to fine-needle diagnosis and prognosis of papillary thyroid cancer.....
- 2.11. *Contract No. 21/2006*: Investigation the changes in the serum levels of some cytokines during and after thermodestruction and alkocholization of the primary and metastatic liver tumor.....
- 2.12. *Contract No. 28/2006*: Investigating the role of *XRCC1* и *XRCC3* gene polymorphisms for developing early normal tissue morbidity after pelvic irradiation for cervical and endometrial cancer.....
- 2.13. *Contract No. 36/2006*: The expression of Wilms' (WT1) - and nuclear factor kappa B (NF-κB) transcription factors and their prognostic significance in patients with acute myeloid leukaemia (AML).....
- 2.14. *Contract No. 30/2007*: In vitro investigation of the chemosensitivity and expression of antiapoptotic factors in mononuclear cells from patients witch chronic lymphocytic leukemia and multiple myeloma.....
- 2.15. *Contract No. 20/2006*: Evaluation of the cardio-vascular risk of young men aged 17-20 y according to some adipocytokines, prothrombogenic and proinflammatory factors.....

- 2.16. *Contract No. 16/2007*: Study of the presence of *Helicobacter pylori* in the oral cavity in patients positive in the gastrointestinal tract.....
- 2.17. *Contract No. 25/2006*: 24-hour ambulatory blood pressure monitoring in patients with type 2 diabetes mellitus
- 2.18. *Contract No. 26/2006*: Role of some cytokines and adhesion molecules as predictive markers for diabetes mellitus type 2 and cardio vascular disease.....
- 2.19. *Contract No. 16/2006*: Anti-müllerian hormone in women with obesity and polycystic ovary syndrome.....
- 2.20. *Contract No. 31/2006*: Clinico-laboratory features and evolution of the subclinical hypothyroidism.....
- 2.21. *Contract No. 36/2007*: 24-hour ambulatory blood pressure monitoring in subjects with prediabetes.....
- 2.22. *Contract No. 22/2006*: A comparison between three analgesics protocols – the most optimal and effective postoperative pain treatment after gynecological operations.....
- 2.23. *Contract No. 35/2007*: Current problems of the prehydration treatment in subarachnoid anaesthesia for Caesarean section – comparison of the efficiency of crystalloid and colloid solutions.....
- 2.24. *Contract No. 19/2006*: Clinical, virological and molecular-biological investigation on the role of the enteroviruses in the etiology of some neuroinfections in Bulgaria.....
- 2.25. *Contract No. 38/2007*: May *Chlamydia trachomatis* be an aetiological agent of chronic prostatic infection?
- 2.26. *Contract No. 43/2007*: Clinical, virological and molecular-genetic analysis on caliciviral infection in Bulgaria.....
- 2.27. *Contract No. 26/2007*: Development and comparative evaluation of immunodiagnostical methods in patients with Echinococcosis (Hydatid disease).....
- 2.28. *Agreement No. 4/2006 to Contract No. 10/2005*: Saliva and dental plaque tests of pH and microbial counts of cariogenic microflora in caries - resistant and caries - active subjects.....
- 2.29. *Contract No. 48/2007*: Comparative SEM evaluation of dentin of primary and permanent teeth. Tooth tissue alteration after demineralization, deproteinization and application of current adhesive system generation.....
- 2.30. *Contract No. 53/2007*: Oral biomarkers investigation and study of the *Candida* role in the children's oral ecosystem.....
- 2.31. *Contract No. 44/2007*: Application of Monte Carlo simulation method in population pharmacokinetic analysis of caffeine.....

3. *Medico-social aria*

- 3.1. *Contract No. 46/2007*: An extended register of hypophyseic tumours in Bulgaria.....
- 3.2. *Contract No. 32/2006*: Order – Possible Factor for Schizophrenia
- 3.3. *Contract No. 6/2006*: Electronic @-ducation of students in healthcare management based on information and communication technologies (ICT)....
- 3.4. *Contract No. 12/2006*: Methodology, didactics and technology of the Web-based distance Master of Science program (M.Sc.) in Medical Biochemistry according to the State requirements for organization of the distance form of education.....

3.5. *Contract No. 49/2007*: Study the specific professional difficulties and educational needs of health professionals in providing medical and social assistance for adults and older people.....

3.6. *Contract No. 56/2007*: Dental health and quality of life.....

II. Конкурси „Млад изследовател’ 2006” и „Млад изследовател’ 2007”

1. Медико-биологична област.....

1.1. *Договор № 3-Д/2007 г.*: Ефекти на кикторфин и D-кикторфин върху студова стрес-индуцирана аналгезия.....

1.2. *Договор № 8-Д/2007 г.*: Асоциативно проучване за ролята на алелните варианти I157T и I100delC в СНЕК2 гена при български пациенти с колоректален и ендометриален карцином.....

1.3. *Договор № 15-Д/2007 г.*: Молекулярно-генетичен анализ на SCN1A гена и фенотип-генотипни корелации при пациенти с генерализирана епилепсия с фебрилна провокация плюс (GEFS+).....

1.4. *Договор № 1-Д/2006 г.*: BETX анализ на концентрационните нива на аминокиселини и полиамини в проби от околоочна течност на пациенти с екзофолитивен синдром на око.....

1.5. *Договор № 10-Д/2006 г.*: Участие на азотния оксид и бъбречните нерви в регулацията на бъбречната функция след едностранна нефректомия у плъхове Wistar.....

1.6. *Договор № 11-Д/2007 г.*: Участие на азотния оксид и бъбречните нерви в регулацията на бъбречната функция след едностранна нефректомия у спонтанно хипертензивни плъхове SHR.....

1.7. *Договор № 4-Д/2007 г.*: Тенденции в разпространението на антибиотико-резистентни изолати *Streptococcus pneumoniae* причинители на обществено придобити инфекции за периода 2006-2007 г., серотипово разпределение и определяне молекулярните механизми на еритромицин-резистентните пневмококи.....

1.8. *Договор № 7-Д/2007 г.*: Влияние на глюкоза и инсулин върху хипоталамичната регулация на експериментално затлъстяване.....

2. Медико-клинична област.....

2.1. *Договор № 3-Д/2006 г.*: Хирургично лечение на Ca basocellulare и Ca spinocellulare. Оценка ефективността на ексцизия при минимални свободни граници 3 мм след определяне на границите чрез фотодинамична диагноза.....

2.2. *Договор № 5-Д/2007 г.*: Професионален алергичен контактен дерматит към козметични средства. Клинико-експериментални проучвания за ролята на прага на иритация при контактната свръхчувствителност.....

2.3. *Договор № 6-Д/2006 г.*: Настаняване и прекратяване на задължителното лечение при психично болните – оценка на риска от опасно поведение.....

2.4. *Договор № 13-Д/2006 г.*: Изследване на плазмената концентрация на хомоцистеин при пациенти с Паркинсонова болест лекувани с леводопа и при такива, лекувани с други медикаменти.....

2.5. *Договор № 10-Д/2007 г.*: Нарушения в постуралния контрол и изпълнението на ментална задача при пациенти с периферна вестибуларна дисфункция с и без психиатрични абнормности.....

2.6. *Договор № 14-Д/2007 г.*: Изследване на мозъчната авто-регулация при болни с Паркинсонова болест и връзката ѝ с тежестта на заболяването и ефекта от лечението.....

- 2.7. Договор № 4-Д/2006 г.: Нарушеното равновесие във влагалищната биоценоза – определящ фактор за развитие на асцендентна вътрематочна инфекция по време на бременност.....
- 2.8. Договор № 8-Д/2006 г.: Гениталните инфекции като рисков фактор за предтерминното раждане.....
- 2.9. Договор № 11-Д/2006 г.: Определяне на прогностичната стойност на промените в серумните нива на плацентарния растежен фактор, съдовия ендотелен растежен фактор и sFlt-1 рецептора за развитие на прееклампсия при бременни между 18 и 24 гестационна седмица.....
- 2.10. Договор № 16-Д/2007 г.: Определяне на диагностична стойност на цитологичното изследване на храчка при деца с хронични заболявания на белите дробове.....
- 2.11. Договор № 5-Д/2006 г.: Оценка на индивидуалната лъчечувствителност при пациенти с карцином на маточната шийка и на ендометриума, подлежащи на лъчелечение в малкия таз и корема, чрез радиационно индуцирани микронуклеуси в лимфоцити от периферна кръв.....
- 2.12. Договор № 7-Д/2006 г.: Прогностична и предсказваща стойност на тимидилат синтазната експресия при пациенти с колоректален рак.....
- 2.13. Договор № 12-Д/2006 г.: Изследване на генетичните полиморфизми 4G/5G в промоторния регион на PAI-1 гена и P1^{A1}/P1^{A2} на гена кодиращ IIIa субединицата на тромбоцитния IIb/IIIa гликопротеинов рецептор при пациенти с миокарден инфаркт и здрави контроли в българската популация.....
- 2.14. Договор № 12-Д/2007 г.: Възможности за оценка на коронарната атеросклероза чрез кръвоток-медирана вазодилатация на брахиалната артерия и дебелина интима-медия на общата каротидна артерия.....
- 2.15. Договор № 9-Д/2006 г.: Сравнително проучване на съотношението алдостерон/ренин, преценено чрез два подхода, за скрининг на първичен алдостеронизъм сред болни с артериална хипертония и надбъбречни аденоми.....
- 2.16. Договор № 9-Д/2007 г.: Окислителен стрес при предиабетни състояния – определяне на серумните нива на миелопероксидаза.....
- 2.17. Договор № 2-Д/2007 г.: Честота на метаболитния синдром и изследване на 8-изо простагландин ф2алфа като маркер за оксидативен стрес сред пациенти с първичен алдостеронизъм и есенциална хипертония.....
- 2.18. Договор № 2-Д/2006 г.: Ефективни методи за мониториране дълбочина на анестезия: клинично приложение и икономическо преимущество. Комфорт на пациента.....
- 2.19. Договор № 1-Д/2007 г.: Генотипизиране при HBV. Изследване влиянието на отделните генотипове HBV върху клиничните особености и изхода при остър вирусен хепатит.....
- 2.20. Договор № 13-Д/2007 г.: Разработване на експертна компютърна програма за оценяване на оралното здраве на децата.....

English pages

II. Competitions “Young researcher’ 2006” and “Young researcher’ 2007”

1. Biomedical area.....
- 1.1. Contract No. 3-D/2007: Effects of kyotorphin and D-kyotorphin on cold stress-induced analgesia.....

- 1.2. *Contract No. 8-D/2007*: Association study of CHEK2 variants I157T and 1100delC in colorectal and endometrial cancer patients from Bulgaria.....
- 1.3. *Contract No. 15-D/2007*: Molecular – genetical analysis of *SCN1A* gene and phenotype – genotype correlations in the patients with generalized epilepsy with febrile seizure plus (GEFS+).....
- 1.4. *Contract No. 1-D/2006*: HPLC determination of amino acids and polyamines levels in aqueous humor of patients with pseudoexfoliation syndrome and pseudoexfoliation glaucoma.....
- 1.5. *Contract No. 10-D/2006*: Participation of nitric oxide and renal nerves in the regulation of kidney function after unilateral nephrectomy in Wistar rats.....
- 1.6. *Contract No. 11-D/2007*: Participation of nitric oxide and renal nerves in the regulation of kidney function after unilateral nephrectomy in spontaneously hypertensive rats.....
- 1.7. *Contract No. 4-D/2007*: Dissemination of antimicrobial resistant strains *Streptococcus pneumoniae* – significant cause of community-acquired infections for 2006-2007 year; serotype distribution and identification of molecular mechanisms of erythromycin-resistant pneumococci.....
- 1.8. *Contract No. 7-D/2007*: Effect of glucose and insulin on the hypothalamic regulation of experimental obesity.....
2. *Medico-clinical area*
 - 2.1. *Contract No. 3-D/2006*: Surgical treatment of Basal cell and Squamous cell carcinoma. Evaluation of minimal surgical margins of 3 mm after photodynamic diagnosis of the tumor borders.....
 - 2.2. *Contract No. 5-D/2007*: Occupational allergic contact dermatitis to cosmetics. Clinical and experimental studies on the role of skin irritant threshold in the contact hypersensitivity.....
 - 2.3. *Contract No. 6-D/2006*: Involuntary commitment and discharge in psychiatry – risk assessment of dangerous behavior for mentally disordered patients.....
 - 2.4. *Contract No. 13-D/2006*: Investigation of the plasma homocysteine in patients with Parkinson's disease, treated with L-dopa and in those treated with other medications.....
 - 2.5. *Contract No. 10-D/2007*: Interference in postural control and mental task performance in vestibular patients with and without psychiatric abnormalities.
 - 2.6. *Contract No. 14-D/2007*: Investigations of cerebral auto-regulation in patients with Parkinson's disease and its relationship with severity of disease and effect of treatment.....
 - 2.7. *Contract No. 4-D/2006*: The unbalanced vaginal ecosystem as a determining factor in development of ascending intrauterine infection and preterm delivery
 - 2.8. *Contract No. 8-D/2006*: Genital tract infections as a risk factor for preterm delivery.....
 - 2.9. *Contract No. 11-D/2006*: Evaluation of the predictive value of the PLGF, VEGF and sFlt-1 receptor of the development of preeclampsia between 18 and 24 weeks of gestation.....
 - 2.10. *Contract No. 16-D/2007*: Evaluation of diagnostic importance of sputum investigation in children with chronic pulmonary diseases.....
 - 2.11. *Contract No. 5-D/2006*: Assessment of the intrinsic radiosensitivity of patients with cervical and endometrial cancer undergoing pelvic radiotherapy by radiation-induced micronuclei in peripheral blood lymphocytes.....
 - 2.12. *Contract No. 7-D/2006*: Prognostic and predictive value of thymidylate synthase expression in

- patients with colorectal cancer.....
- 2.13. *Contract No. 12 -D/2006:* 4G/5G polymorphism of PAI-1 gene and PI^{A1}/PI^{A2} polymorphism of the gene encoding IIIa subunit of the GP IIb/IIIa receptor in patients with myocardial infarction – a pilot case-control study in Bulgarian population.....
- 2.14. *Contract No. 12-D/2007:* Evaluation of coronary atherosclerosis using flow-mediated dilatation of the brachial artery and intima-media thickness of the common carotid artery.....
- 2.15. *Contract No. 9-D/2006:* A comparative study, using two different approaches to investigate the aldosterone to renin ratio in the screening for primary aldosteronism among patients with hypertension and adrenal adenomas
- 2.16. *Contract No. 9-D/2007:* Oxidative stress in prediabetes – evaluation of the serum myeloperoxidase levels.....
- 2.17. *Contract No. 2-D/2007:* Prevalence of the metabolic syndrome and investigation of 8-iso-prostaglandin F2 alpha as a marker of oxidative stress in patients with primary aldosteronism and essential hypertension.....
- 2.18. *Contract No. 2-D/2006:* Objective methods for assessment of anesthetic depth: clinical practice and economical benefit. Patient comfort.....
- 2.19. *Contract No. 1-D/2007:* HBV DNA Genotyping. Influence of the different HBV genotypes on the clinical course, outcome and prognosis in acute hepatitis B.....
- 2.20. *Contract No. 13-D/2007:* Development of an expert computer programme for children's oral health status assessment.....

Индекс карта

Научни резултати от изследователски проекти финансирани от Медицински университет – София по реда на Наредба № 9 от 8 август 2003 г. за условията и реда за планиране, разпределение и разходване на средствата, отпускани целево от държавния бюджет за присъщата на висшите училища научна или художествено-творческа дейност

Въведение

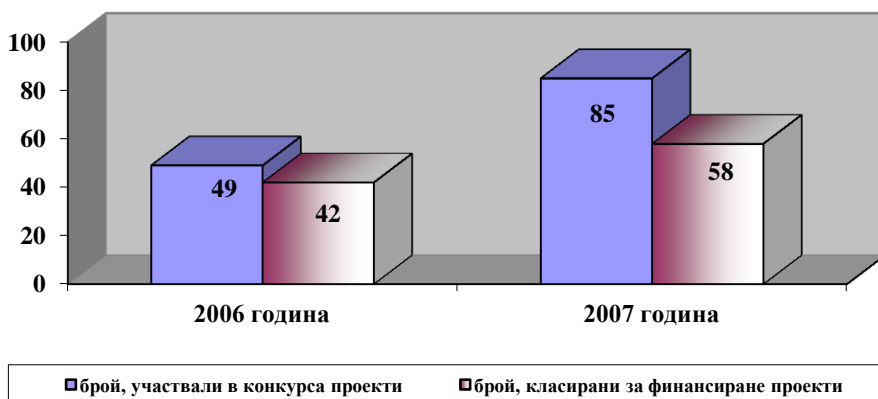
Конкурсният принцип на финансиране на изследователски проекти, на базата на свободна конкуренция и експертна оценка чрез професионално подбрани критерии, е основен при финансиране на научноизследователската дейност в Медицински университет – София и е изцяло съобразен с изискванията на националното и международно законодателство в тази област.

Провежданите научни изследвания в МУ – София са подчинени на национални и ведомствени здравни и научни приоритети и се финансират целево от Националния фонд „Научни изследвания” (НФ „НИ”) на МОН, от международни програми и европейски фондове и със средства на университета от бюджетни и собствени приходи.

През последните 15 години конкурсното проектно финансиране на научните разработки на колективи на МУ – София, чрез системата за оценка от Съвета по медицинска наука (СМН) и Комисията по етика на научните изследвания (КЕНИМУС), се утвърди трайно като обективен и научно издържан подход за подпомагане и цялостно финансиране на дейността на изследователските колективи на университета. Освен основните два гранта – годишният грант за изследователски колективи от факултетите и университетските болници, както и гранта „Млад изследовател” бе разработен нов конкурс за „Стимулиране на колективи с високи научни постижения”. Тази практика ще продължи и за бъдеще.

На Фигура 1 са представени сравнителни данни за проведените конкурси през 2006 и 2007 години. Като цяло се наблюдава тенденция на увеличение на броя на подадените проекти. Трябва да се отчете също и нарастналото участие по останалите конкурси, което също влияе системата за вътрешно грантово финансиране.

Фигура 1. Сравнителни данни за проведените конкурси в МУ - София през 2006 , 2007 година

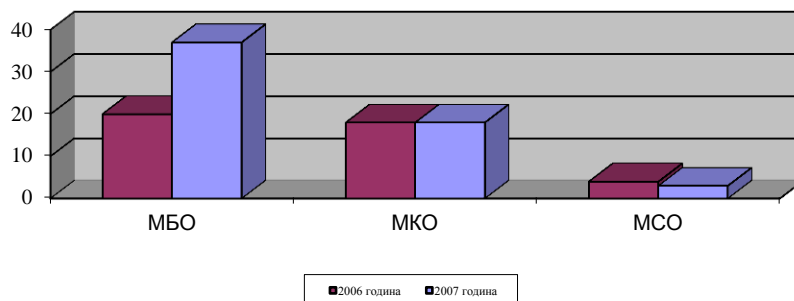


На фигури 2 и 3 е представена успеваемостта на изследователските екипи в провежданите конкурси в разглеждания период, по отношение на относителния дял на финансираните проекти.



Наблюдава се увеличение на разработките от медико-биологичната (МБО) и намаляване на тези от медико-клинична (МКО) и медико-социалната (МСО) научни области (фигура 4).

Фигура 4. Финансирани разработки през 2006, 2007 и 2008 години, разпределени по научни области

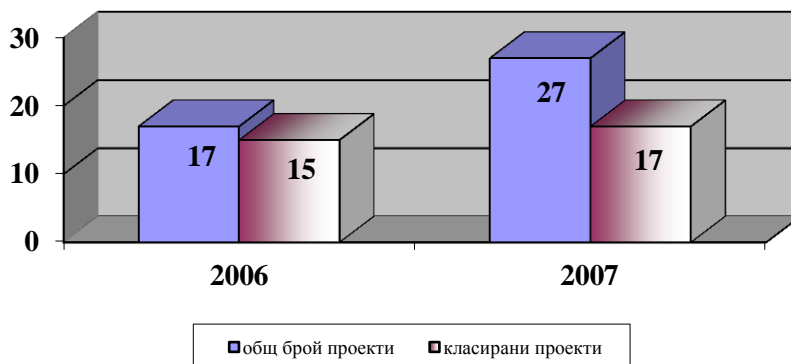


Тенденцията на намаление на научните разработки от медико-клиничната и медико-социалните област корелира с тази за намаляване на научните разработки базирани в университетските болници. Намалението на проектите от университетските болници, както и от медико-клиничната и медико-социална област вероятно се дължи на особения статут на университетските болници. Членовете на академичния състав на университетските болници са длъжни да се съобразяват със статута на търговско дружество на своята базова организация. При този статут научноизследователската дейност не е приоритет, а кариерното развитие е за сметка на лицето, стремящо се към него, не и на институцията. Също така персоналните възнаграждения на тези научно-преподавателски кадри са в пряка зависимост от лечебно-диагностичната им дейност по клинични пътеки, което допринася за демотивацията им за научна дейност.

Началото на конкурс “Млад изследовател” в МУ – София е поставено през 2003 година, въз основа на т. 13 (1) от ПМС № 16/30.01.2003 г. и отпусканите средства с бюджетна субсидия. В този конкурс на базата на свободна конкуренция и експертна оценка се подбират изследователски проекти, разработени и представени от докторанти на МУ – София за финансова подкрепа на разработките във връзка с докторантурата.

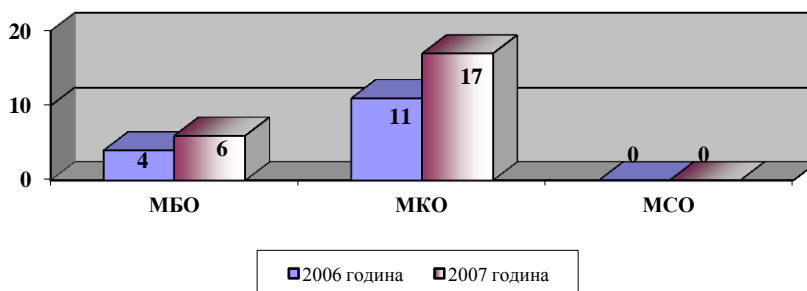
На Фигура 5 е представено съотношението между кандидатстващите и класирани проекти през 2006 и 2007 години. Увеличението на броя на финансираните проекти е положителна тенденция за развиване на умения за разработване на научни проекти за външно финансиране.

Фигура 5. Съотношение между кандидатстващите и класираните за финансиране проекти в конкурсите "Млад изследовател" 2006 и 2007 години



Разработките от всички научни области увеличават своя брой. От трите области традиционно най-много разработки има в медико-клиничната област, следвани от броя разработки в медико-биологичната и най-малко в медико-социалната област (Фигура 6).

Фигура 6. Разпределение на финансираните проекти през 2006 и 2007 години по научни области



За

разлика от конкурса „Грант 2007“, по-голямата е активността на докторантите от Университетските болници, в сравнение с тези от Структурните звена.

В настоящия сборник са представени резюметата на проектите, финансирани през 2006-2007 години от СМН в изпълнение на изискванията на разпоредбите на чл. 2. на Наредба 9/2003 за условията и реда за планиране, разпределение и разходване на средствата, предоставяни целево от държавния бюджет, за присъщата на висшите училища научна или художествено-творческа дейност.

Проектите са разделени по научни направления: медико-биологични, медико-клинични и медико-социални, а в рамките на научното направление – по специалности.

Проф. д-р Ваньо Митев, дм, дбн

Проф. Генка Петрова, дф, дфн

Оценяващ екип – състав на Съвета по медицинска наука към Академичния съвет на Медицински университет – София

I. Мандат април 2006 – април 2008 г.:

Председател:

1. Проф. д-р ИВАН ГЕРГОВ МИТОВ, дм, дбн – МФ, Катедра „Медицинска микробиология”.

Секретар, с право на глас:

2. Д-р ГИНКА БОЯНОВА БЕКЯРОВА – МУ - София, Ректорат, Ръководител Отдел „Наука”.

Членове:

3. Чл. кор. проф. ИВАН ГЕОРГИЕВ ИВАНОВ – БАН, Институт по молекулярна биология.

4. Проф. д-р ЛЮБОМИР НИКОЛОВ КАЗАКОВ – БАН, Институт по невробиология.

5. Проф. РУМЕН ГЕОРГИЕВ ПАНКОВ – СУ „Св.Св. Климент Охридски”, Биологически факултет, Катедра «Клетъчна биология».

6. Проф. д-р АНАСТАСИЯ БОЖИЛОВА ИЛИЕВА-ПАСТИРОВА – МФ, Катедра «Анатомия, хистология и ембриология».

7. Проф. д-р ЕЛЕНА МЛАДЕНОВА ШИПКОВЕНСКА – ФОЗ, Катедра «Превантивна медицина».

8. Проф. д-р КАМЕН НИКОЛАЕВ ЦАЧЕВ – МФ, Катедра «Клинична лаборатория и клинична имунология», УМБАЛ «Александровска» ЕАД.

9. Проф. д-р САБИНА ЗАХАРИЕВА ЗАХАРИЕВА – МФ, КЦ по ендокринология и геронтология, СБАЛЕ «Акад. Иван Пенчев» ЕАД.

10. Доц. д-р РОСИЦА ИЛИЕВА КАБАКЧИЕВА – ФДМ, Катедра «Детска дентална медицина».

11. Доц. д-р СНЕЖАНКА ЗАПРИНОВА ТОПАЛОВА – ПИРИНСКА – ФДМ, Катедра «Консервативно зъболечение».

12. Доц. СТЕФКА НИКОЛОВА ТИТЕВА – ФФ, Катедра «Технология на лекарствените средства с биофармация».

13. Доц. ИЛКО НИКОЛАЕВ ГЕТОВ – ФФ, Катедра «Организация и икономика на фармацията».

14. Доц. АЛЕКСАНДЪР БОРИСОВ ЗЛАТКОВ – ФФ, Катедра «Фармацевтична химия».

15. Гл. асист. НИКО ЙОСИФ БЕНБАСАТ – ФФ, Катедра «Фармакогнозия и ботаника».

16. Проф. д-р РАДОСЛАВ АЛЕКСАНДРОВ ГЪРЧЕВ – МФ, Катедра «Физиология».

17. Проф. д-р ЙОРДАНКА ВЕЛИКОВА УЗУНОВА – МФ, Катедра «Урология», УМБАЛ «Александровска» ЕАД.

18. Доц. д-р БОРЯНА ПЕТРОВА ДЕЛИЙСКА – МФ, КЦ по нефрология, УМБАЛ «Царица Йоанна» ЕАД.

19. Доц. д-р ПЕТЬО ГЕОРГИЕВ ТОКОВ – МФ, Катедра «Обща и оперативна хирургия», УМБАЛ «Александровска» ЕАД.

20. Доц. д-р ВАСИЛ ДИМИТРОВ ДИМИТРОВ – МФ, КЦ по алергология, УМБАЛ «Александровска» ЕАД.

21. Доц. д-р РУМЯНА СЪБЧЕВА ТАРНОВСКА-КЪДРЕВА – МФ, Катедра «Вътрешни болести», УМБАЛ «Александровска» ЕАД.

22. Доц. д-р ВЕНЕТА САШОВА БОЖИНОВА-ЧАМОВА – МФ, Катедра «Неврология», УМБАЛ «Св. Наум».

23. Доц. д-р ПЕНКА ИЛИЕВА ПЕРЕНОВСКА – МФ, Катедра «Детски болести», МБАЛ «Александровска» ЕАД.

II. Мандат октомври 2008 – октомври 2012 г.

Председател:

1. Проф. ГЕНКА ИВАНОВА ПЕТРОВА – ТАШКОВА, дфн – Заместник-Ректор по научната дейност на МУ – С офия.

Секретар, с право на глас:

2. Д-р АНТОАНЕТА ЙОРДАНОВА КОСТОВА – МЦ «Детско здраве».

Членове:

3. Проф. д-р АНАСТАСИЯ БОЖИЛОВА ИЛИЕВА-ПАСТИРОВА - МФ, Катедра «Анатомия, хистология и ембриология».

4. Проф. д-р РАДОСЛАВ АЛЕКСАНДРОВ ГЪРЧЕВ - МФ, Катедра «Физиология».

5. Доц. д-р ЦВЕТАЛИНА ИВАНОВА ТАНКОВА – МФ, КЦ по ендокринология и геронтология, УСБАЛЕ «Акад. Иван Пенчев» ЕАД.

6. Доц. д-р БОРЯНА ПЕТРОВА ДЕЛИЙСКА – МФ, КЦ по нефрология, УМБАЛ «Царица Йоанна» ЕАД.

7. Доц. д-р РОСИЦА ИЛИЕВА КАБАКЧИЕВА – ФДМ, Катедра «Детска дентална медицина».

8. Доц. д-р СНЕЖАНКА ЗАПРИНОВА ТОПАЛОВА-ПИРИНСКА – ФДМ, Катедра «Консервативно зъболечение».

9. Доц. ПЛАМЕН ТОДОРОВ ПЕЙКОВ – ФФ, Катедра «Фармацевтична химия».

10. Доц. д-р АНРИ АНЖЕЛ АСТРУГ – ФФ, Катедра «Фармакология и токсикология».

11. Доц. ЗАХАРИНА АНГЕЛОВА САВОВА – ФОЗ, Катедра «Медицинска педагогика».

12. Доц. д-р ВАСИЛ ПИСЕВ КОСТОВ – ФОЗ, Катедра «Превантивна медицина».

13. Чл. кор. проф. д-р РАДОМИР ГЕОРГИЕВ РАДОМИРОВ – БАН, Институт по невробиология.

14. Проф. АЛБЕНА БОРИСОВА МОМЧИЛОВА – БАН, Институт по биофизика.
15. Доц. д-р ЗЛАТКО НИКОЛОВ КЪЛВАЧЕВ – НЦЗПБ, Лаборатория «Молекулярна вирусология».
16. Доц. д-р ДОРА НИКОЛОВА ПОПОВА – МБАЛСМ «Н.И. Пирогов», Отделение по трансфузионна хематология и имунология.
17. Д-р ТИХОМИР ПЪРВАНОВ ТОДОРОВ – редовен докторант в МФ, Катедра «Медицинска химия и биохимия».

Състав на Комисията по етика на научните изследвания (КЕНИМУС) към Медицински университет - София

Заповед № Р-467/30.05.2006 г. на Ректора на МУ – София

Председател:

1. Проф. д-р ДРАГА ИВАНОВА ТОНЧЕВА, дм, МФ, Катедра „Медицинска генетика”.

Членове:

2. Проф. ПЕТКО МИНЧЕВ МИНЧЕВ – КЦББ, СБАЛ „Св.София” ЕАД.
3. Проф. ЛЮБОМИР НИКОЛОВ КАЗАКОВ – БАН, Институт по физиология.
4. Проф. д-р САШКА РУМЕНОВА ПОПОВА дм – ФОЗ, Катедра „Медицинска етика и здравни грижи”.
5. Проф. АНГЕЛИНА ИЛИЕВА КИСЕЛОВА – ФДМ, Катедра „Лицево-челюстна рентгенология и орална диагностика”.
6. Проф. ИСКРА ПЕТРОВА АЛТЪНКОВА – МФ, Катедра „Клинична лаборатория и клинична имунология”, МБАЛ „Св.Иван Рилски” ЕАД.
7. Доц. ИЛИАНА ИЛИЕВА ЙОНКОВА – ФФ, Катедра „Фармакогнозия и ботаника”.
8. СИЛВИЯ АСЕНОВА ТОМОВА – главен юрисконсулт на МУ – София, Ректорат.
9. ИГЛИКА ТОДОРОВА ЙОРДАНОВА – редовен докторант, МФ, Катедра „Акушерство и гинекология”.
10. Отец БОЖИДАР СТОЯНОВ – Храм „Св.Троица”.

СЕКРЕТАР:

Д-р ГИНКА БОЯНОВА БЕКЯРОВА, МУ – София, Ректорат, отдел „Наука” (временно изпълняваща функциите на Секретар на КЕНИМУС – Заповед № Р-199/12.03.2007 г. на Ректора на МУ – София).

Състав на Комисията по етика на научните изследвания (КЕНИМУС) към Медицински университет - София

Назначена със Заповед № Р-133/17.02.2009 г. на Ректора на МУ – София

Председател:

1. Проф. д-р САШКА РУМЕНОВА ПОПОВА, дм, Заместник-ректор на МУ – София, Ръководител Катедра „Медицинска етика и право” на Факултета по обществено здраве.

Членове:

2. Член-кореспондент проф. д-р МИЛА ВЛАСКОВСКА – МФ, Катедра по фармакология и токсикология.
3. Проф. д-р КАМЕН ЦАЧЕВ – МФ, Катедра по клинична лаборатория и клинична имунология.
4. Проф. д-р АНГЕЛИНА ИЛИЕВА КИСЕЛОВА – ФДМ, Катедра по лицево-челюстна рентгенология и орална диагностика.
5. Проф. д-р ИВАЙЛО ЛЮДМИЛОВ ТЪРНЕВ, МФ, Катедра по неврология.
6. Доц. д-р ХРИСТО ЖЕЛЕВ ЖЕЛЕВ – МФ, Катедра по педиатрия.
7. Доц. ИЛИАНА ИЛИЕВА ЙОНКОВА – ФФ, Катедра „Фармакогнозия и ботаника”.
8. Гл. асист. РАДКА КЪНЕВА – МФ, Катедра по медицинска химия и биохимия.
9. Докторант МОМЧИЛ АНТОНОВ НИКОЛОВ – МФ, Катедра по медицинска химия и биохимия.
10. Адвокат ИВАЙЛО СТАЙКОВ, дп.

Секретар:

Д-р ГИНКА БОЯНОВА БЕКЯРОВА, МУ – София, Ректорат, отдел „Наука”.

I. Конкурси „Грант’ 2006” и „Грант’ 2007”

1 Медико-биологична област

1.1. Договор № 40/2006 г. на МУ – София

НАУЧНО НАПРАВЛЕНИЕ: Кожа. Молекулярна биология и генетика. Биохимия. Метаболизъм

ТЕМА НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ПРОЕКТ: Влияние на селективният инхибитор на СК2 – ТВВ върху клетъчния цикъл на автокринно пролифериращи нормални, човешки, епидермални кератиноцити

ПЕРИОД НА ФИНАНСОВА ПОДДРЕПА: 2006 г.

ВОДЕЩ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ: д-р Владимир Костадинов Нейчев, старши асистент

ЧЛЕНОВЕ НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ЕКИП:

- Антония Руменова Исаева, биолог, Катедра по Химия и биохимия, МФ, МУ;
- Д-р Любка Гаврилова Стоянова – Митева, главен асистент, Катедра по Дерматология и венерология, МФ, МУ;
- Биляна Георгиева Георгиева, PhD, старши асистент, Катедра по Химия и биохимия, МФ, МУ

АДРЕС ЗА КОНТАКТИ: Катедра по Химия и биохимия, МФ, МУ, ул. Здраве 2, 1431 София, сл.тел.: +359 2 9172 692

БАЗОВА ОРГАНИЗАЦИЯ: МУ, МФ, Катедра по Химия и биохимия

РЕЗУЛТАТИ:

Прилагането на специфичният за СК2 инхибитор-ТВВ в нормални, експоненциално растящи кератиноцити предизвиква нарушение в клетъчния цикъл и клетъчен арест. В резултат на него клетките са „неспособни“ да осъществят митоза. Това вероятно се дължи на силно инхибираният (приблизително 90% инхибиране) процес на ДНК синтез. Антирепликационният ефект на ТВВ не се дължи на нарушения в процесите на пресинтетичната G1 фаза. Тъй като белтъчните нива на PCNA и E2F не се повлияват от намалената активност на СК2. Не се индуцира експресията на регулаторите на клетъчния цикъл-p21 и p53. Всичко това показва, че активността на СК2 е от огромно значение за процеса на репликация и не касае подготвителната G1 фаза. Наред с ефекта произведен върху протичането на клетъчния цикъл беше отчетено за първи път, че кератиоцитната орнитин декарбоксилазна активност се регулира от СК2. Инхибирането на СК2 редуцира по дозо-зависим път интрацелуларните нива в най-голяма степен на путресцина и в по-малка на неговите деривати-спермидин и спермин. Намаляването на концентрацията на путресцина се дължи на понижена активност на ODC, а не на намаляване на белтъчните нива на ODC. Вероятното проапоптотично действие на ТВВ може да се игнорира, тъй като не се наблюдава индукция на p53, увеличението на който е едно от първите събития предхождащи разрушаването на клетката.

Научният отчет е приет с **ВИСОКА** оценка по скалата на Съвета по медицинска наука.

1.2. Договор № 21/2007 г. на МУ – София

НАУЧНО НАПРАВЛЕНИЕ: Кожа. Молекулярна биология и генетика. Биохимия. Метаболизъм

ТЕМА НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ПРОЕКТ: Изследване на ефекта на специфичния CDK-инхибитор CYC202 върху HPV16 E6 и E7-трансформирани човешки кератиноцити

ПЕРИОД НА ФИНАНСОВА ПОДКРЕПА: 2007 г.

ВОДЕЩ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ: Ганка Несторова Атанасова

ЧЛЕНОВЕ НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ЕКИП:

- Антония Руменова Исаева, биолог, Катедра по Химия и биохимия, МФ, МУ;
- Проф. д-р Ваньо Иванов Митев, дм, дбн, Катедра по Химия и биохимия, МФ, МУ.

АДРЕС ЗА КОНТАКТИ: Катедра по Химия и биохимия, МФ, МУ, ул. Здраве 2, 1431 София

БАЗОВА ОРГАНИЗАЦИЯ: МУ, МФ, Катедра Химия и биохимия

РЕЗУЛТАТИ:

В настоящето проучване изследвахме ефекта на CDK-инхибитор CYC202 върху HPV16 E6 и E7-трансформирани човешки кератиноцити, в които функционирането на инхибитора на клетъчния цикъл p21^{Cip1} е нарушено от вирусните гени. Цитотоксичността и антипролиферативното действие на CYC202 бяха установени чрез МТТ тест и анализ на ДНК репликацията. Ефектите му върху MAPK сигнално-трансдукционния път бяха отчетени чрез Western blot analysis. CYC202 ефективно потиска по дозо-зависим път пролиферацията на E6 и E7-трансформирани кератиноцити. Третирането с CYC202 предизвиква чувствително концентрационно-зависимо активиране на p38 MAPK. Най-високата приложена концентрация на инхибитора понижава активността на ERK1/2. Действието CYC202 не засяга функционирането на JNK1/2. В резултат на нарасналата активност на p38 MAPK се увеличава и фосфорилирането на нейния ефектор HSP27, докато потискането на активността на ERK1/2 води до понижаване на ДНК-свързващата активност на транскрипция регулатор c-мус.

НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ:

- Atanasova G., Isaeva A., Poumay Y., Mitev V. *Effects of the CDK-inhibitor CYC202 on p38 MAPK, ERK1/2 and c-Myc activities in papillomavirus type 16 E6- and E7-transformed human keratinocytes.* Oncol. Rep. **18**, 2007, No 4, 999-1005;
- Atanasova G., Isaeva A., Ivanova P., Kalenderova S., Poumay Y., Mitev V. *Pharmacological growth inhibition of papillomavirus type 16 E6E7-transformed keratinocytes by the CDK-inhibitor CYC202.* Comptes rendus de l'Academie bulgare des Sciences. **Tome 60**, 2007, No 2, 183-188.

Научният отчет е приет с **ОТЛИЧНА** оценка по скалата на Съвета по медицинска наука.

1.3. Договор № 13/2007 г. на МУ – София

НАУЧНО НАПРАВЛЕНИЕ: Кожа. Биохимия. Метаболизъм. Молекулярна биология и генетика.

ТЕМА НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ПРОЕКТ: Изследване на експресията, субклетъчната локализация и регулаторни функции на малкия Г-белтък, Rac1, в човешки кератиноцити и епидермис

ПЕРИОД НА ФИНАНСОВА ПОДКРЕПА: 2007 г.

ВОДЕЩ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ: Валентин Стойчев Лозанов, специалист-химик

ЧЛЕНОВЕ НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ЕКИП:

- Екатерина Маринова Николова, PhD; Катедра по Химия и Биохимия, Медицински Факултет, ул. Здраве 2, 1431 София, тел. +359 2 9172 692.

АДРЕС ЗА КОНТАКТИ: Катедра по Химия и Биохимия, Медицински Факултет, ул. Здраве 2, 1431 София, тел. +359 2 9172 592/ +359 2 9172 692

БАЗОВА ОРГАНИЗАЦИЯ: Деканат на Медицински Факултет

РЕЗУЛТАТИ:

Rac1 е представител на Rho семейството на малките ГТФази, който се експресира в значителна степен в епидермални кератиноцити. В мишки значението на Rac1 за поддържане на епидермиса е доста противоречиво. В кератиноцити с човешки произход ролята на Rac1 в контрола на клетъчния растеж и диференциация все още не е изяснена. В настоящото изследване ние използвахме метода на РНК интерференцията, за да постигнем специфично инхибиране на експресията на Rac1 в култивирани човешки кератиноцити и впоследствие да анализираме последиците върху пролиферацията и диференциацията. Ние установихме, че автокринната пролиферация на човешките кератиноцити остава непроменена в резултат от затишаването на Rac1. Супресията на Rac1, обаче, индуцира преждевременна диференциация, както показва експресията на диференциационните маркери (кератин 10 и инволукрин), но по механизъм независим от p38 митоген активируемата протеин киназа. В допълнение, ние установихме, че ефектите от Rac1 затишаването върху кератиноцитната диференциация се съпътстват с негативна регулация на Ser62/Thr58-фосфорилирането на транскрипционния фактор c-Мус – известен механизъм, контролиращ посттранслационната стабилност на c-Мус - протеина. Обобщени нашите резултати демонстрират, че Rac1 подтиска преждевременната експресия на диференциационните маркери в пролифериращи човешки кератиноцити, посредством упражняване на позитивен контрол върху активността и промор-свързващата активност на c-Мус.

НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ:

- Nikolova E., Mitev V., Minner F., Deroanne C., Poumay Y. 2008. *The inhibition of the expression of the small Rho GTPases Rac1, induces differentiation with no effect on cell proliferation in growing adult keratinocytes.* J Cell Biochem. 103(3):857-64.

Научният отчет е приет с **ВИСОКА** оценка по скалата на Съвета по медицинска наука.

1.4. Договор № 54/2007 г. на МУ – София

НАУЧНО НАПРАВЛЕНИЕ: Кожа. Биохимия. Метаболизъм. Молекулярна биология и генетика

ТЕМА НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ПРОЕКТ: Изследване на растежната роля на малката ГТФаза Rac1 в човешки кожни фибробласти

ПЕРИОД НА ФИНАНСОВА ПОДКРЕПА: 2007 г.

ВОДЕЩ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ: Проф. д-р Ваньо Иванов Митев, дм, дбн

ЧЛЕНОВЕ НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ЕКИП:

- Екатерина Маринова Николова, дб, Катедра по Химия и Биохимия, Медицински Факултет, МУ – София.

АДРЕС ЗА КОНТАКТИ: Катедра по Химия и Биохимия, Медицински Факултет, ул. Здраве 2, 1431 София, служ. Тел: +359 2 9172 964

БАЗОВА ОРГАНИЗАЦИЯ: Медицински Факултет, Катедра по Химия и Биохимия

РЕЗУЛТАТИ:

Пролиферацията на дермалните фибробласти е критична за поддържането на кожната хомеостаза. Малката Rho ГТФаза, Rac1, е идентифицирана като предавател на пролиферативни сигнали в различни клетъчни типове, но в нормални човешки дермални фибробласти значението на Rac1 за контрола на клетъчния растеж не е изследвано досега. В настоящото проучване ние приложихме метода на РНК интерференцията, за да подтиснем експресията на ендогенния Rac1 протеин и да изследваме последиците върху човешки кожни фибробласти. Затишаването на Rac1 предизвика инхибиране на ДНК синтеза в човешките дермални фибробласти. Този ефект не се медира от подтискане на централния трансдуктор на пролиферативни сигнали, ERK1/2, нито от активиране на про-апоптотичната p38 - митоген активируема протеин киназа. Като последица от супресията на Rac1-експресията ние наблюдавахме понижено фосфорилиране на c-Мус, демонстрирайки за първи път, че в човешки кожни фибробласти Rac1 упражнява контрол върху пролиферацията на нормалните фибробласти посредством фосфорилиране на c-Мус. Нашите резултати показаха, че Rac1 активира пролиферацията на нормалните фибробласти посредством стимулиране на c-Мус фосфорилирането без да засяга ERK1/2 активността.

НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ:

- Nikolova E., Mitev V., Zhelev N., Deroanne CF., Poumay Y. 2007. *The small Rho GTPase Rac1 controls normal human dermal fibroblasts proliferation with phosphorylation of the oncoprotein c-myc*. Biochem Biophys Res Commun.359(3):834-9.

Научният отчет е приет с **ОТЛИЧНА** оценка по скалата на Съвета по медицинска наука.

1.5. Договор № 19/2007 г. на МУ – София

НАУЧНО НАПРАВЛЕНИЕ: Кожа. Молекулярна биология и генетика. Биохимия. Метаболизъм

ТЕМА НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ПРОЕКТ: Изследване на ролята на SK2 в регулацията на гена за инволукрин

ПЕРИОД НА ФИНАНСОВА ПОДКРЕПА: 2007 г.

ВОДЕЩ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ: Силвия Георгиева Календерова, старши асистент

ЧЛЕНОВЕ НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ЕКИП:

- Антония Руменова Исаева, биолог, Катедра по Химия и биохимия, МФ, МУ – София;
- Проф. д-р Ваньо Иванов Митев, дм, дбн; Катедра по Химия и биохимия, МФ, МУ – София.

АДРЕС ЗА КОНТАКТИ: Катедра по Химия и биохимия, МФ, МУ - София, Здраве 2, София – 1431, сл.тел. +359 2 9172 586

БАЗОВА ОРГАНИЗАЦИЯ: МУ - София, МФ, Катедра по Химия и биохимия

РЕЗУЛТАТИ:

В настоящето изследване бяха установени за първи път функционални взаимовръзки между SK2 и MAPK семейството. Нормалното функциониране на SK2 е част от сигнално-

трансдукционните механизми, регулиращи автокринната кератиноцитна пролиферация и потискането на нейната активност драстично понижава по дозо-зависим път кератиноцитната репликация и слабо променя кератиноцитната жизнеспособност. Силно намаленият пролиферативен статус на кератиноцитите е съпроводен с: 1. инактивиране на ERK1/2-един от главните митотични регулатори на кератиноцитната пролиферация, 2. дозо-зависима активация на p38 MAPK, чиято активност е от първостепенно значение за прехода от пролиферация към диференциация на моделната система. В допълнение на липсата на промяна във функционирането на кератиноцитната митохондриална дехидрогеназа не се променя и базалната активност на JNK1/2, чието активиране традиционно се свързва с апоптотичния процес. Тези оригинални резултати демонстрират за първи път, че активността на CK2 е не само необходима за нормалното протичане на пролиферацията, но и че вероятно нейното понижаване е част от сигнално-трансдукционната регулация на прехода от пролиферация към диференциация на епидермалните кератиноцити.

НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ:

- Исаева А. *Протеин киназа CK2: структура, функции и патогенен потенциал*. Съвременна Медицина. LVIII, 2007, No 5-6, 109-116;
- Isaeva A., Atanasova G., Mitev V. *Inhibition of CK2 activity provokes opposite effects on ERK1/2 phosphorylation and p38 MAPK phosphorylation in normal human keratinocytes*. Comptes rendus de l'Academie bulgare des Sciences. Tome 60, 2007, No 8, 909-912.

Научният отчет е приет с **ВИСОКА** оценка по скалата на Съвета по медицинска наука.

1.6. Договор № 15/2006 г. на МУ – София

НАУЧНО НАПРАВЛЕНИЕ: ЦНС. Невронауки и поведение. Болка. Анестезиология и реанимация

ТЕМА НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ПРОЕКТ: Постоперативна болка: експериментални модели и фармако-терапевтични подходи за нейното повлияване

ПЕРИОД НА ФИНАНСОВА ПОДДРЕПА: 2006 г.

ВОДЕЩ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ: Гл. асист. д-р Славина Кирилова Сурчева, дм

ЧЛЕНОВЕ НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ЕКИП:

- Проф. д-р Милка Василева Власковска, дм, дмн – професор в Катедра по Фармакология и токсикология, МФ, София;
- Доц. д-р Николина Делчева Иванова – Бовянска, дм – доцент при Катедра по Урология, Клиника по Нефролитиаза – МБАЛ;
- Николай Светославов Янев – докторант, МУ София;
- Иван Георгиев Койчев – студент по медицина, V курс;
- Милка Аспарухова Нашар – специалист, Институт по Невробиология, БАН;
- Мила Огнянова Симонска – лабораторен асистент.

АДРЕС ЗА КОНТАКТИ: Катедра по Фармакология и Токсикология, Медицински Факултет – София, ул. Здраве 2, 1431 София

БАЗОВА ОРГАНИЗАЦИЯ: Деканат на Медицински Факултет София

РЕЗУЛТАТИ:

Използвани са мъжки плъхове (Wistar, 180-200g). За определяне на базални ноцицептивни прагове и аналгетично действие са използвани модели на възпалителна хипералгезия (карагенин и адювант на Freund). Постоперативна болка се предизвиква чрез плантарна инцизия. Болковите прагове бяха определяни преди инцизията и след нея на различни интервали (1 h, 2 h, 24 h, 2nd, 4th ден). Промяната в болковия праг бе определяна чрез von Frey динамичен анестезиометър (DPA, Ugo Basile, Italy), инкапацитанс аналгезия метър (IAM, 2 Biolin, Italy), тест за натиск на лапа (PPT; Ugo Basile, Italy). Животните (8-10 в група) бяха третирани i.p. с metamizol (150 mg/kg), parecoxib (5 mg/kg), ibuprofen (20, 40 mg/kg), pethidin (5 mg/kg), tramadol (10, 30 mg/kg). Въведен е и охарактеризиран експериментален модел за изследване на постоперативна болка (инцизия на задна лапа на плъх). Отчетено бе развитието на механична хипералгезия (PPT), тактилна алодиния (DPA) и промяна в разпределението на тежестта на задните лапи (IAM). Максималните промени в болковата чувствителност бяха наблюдавани до 4^{тия} постоперативен ден. Изследваните COX облекчават предимно механичната хипералгезия и тактилната алодиния. Аналгетичният ефект на метамизола доминира при тактилната алодиния, докато парекоксиба повлиява предимно механичната хипералгезия. Опиоидните аналгетици повишават болковия праг и при трите изследвани метода. Предоперативното третиране с metamizol не променя аналгетичното действие на опиоидните аналгетици, но засилва ефекта на COX инхибиторите.

НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ:

- Yanev N., Surcheva S., Kraevski P., Bovjanska N., Surchev L., Kasakov L., Vlaskovska M. *Rat model of incisional pain: comparative study on the analgesic effect of metamizol (analgin) and dynastat*. Comptes rendus de l'Academie bulgare des Sciences, 59, 2006, № 12, 1313-1318.

НАУЧНИ ПРОЯВИ:

- Yanev N., Mihov M., N. Surchev, I. Koychev, S. Surcheva. *Rat incisional pain: Experimental model to study postoperative analgesia*. V-th International Congress Of Medical Sciences for students and young doctors, Sofia, Bulgaria 11-14 May, 2006, p. 47.
- Surcheva S., Yanev N., Surchev N., Bovjanska N., Vlaskovska M. *Rat model of incisional pain: possibility to study mechanism and potency of postoperative analgesia*. 3rd National Conference for the treatment of pain, 29.06 - 01.07.2006, Borovetz, p 44.

Научният отчет е приет с **ОТЛИЧНА** оценка по скалата на Съвета по медицинска наука.

1.7. Договор № 35/2006 г. на МУ – София

НАУЧНО НАПРАВЛЕНИЕ: ЦНС. Невронауки и поведение

ТЕМА НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ПРОЕКТ: Участие на ангиотензинови AT₁ рецептори в регулацията на циркадианните ритми на болковия праг у спонтанно хипертензивни плъхове

ПЕРИОД НА ФИНАНСОВА ПОДКРЕПА: 2006 г.

ВОДЕЩ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ: Проф. Александър Георгиев Стойнев, дмн

ЧЛЕНОВЕ НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ЕКИП:

- Даниела Маринова Пехливанова, н.с. II ст., научно звено “Невробиология на мозъчната пластичност”, Институт по Невробиология, БАН;
- Петя Павлова Маркова, специалист, Катедра по Физиология, Медицински факултет, Медицински университет;
- Людмила Миланова Янкова, химик-техник, Научно звено “Поведенческа асиметрия”, Институт по Невробиология, БАН.

АДРЕС ЗА КОНТАКТИ: Катедра по патофизиология, Медицински факултет, Медицински университет, ул. Георги Софийски 1, 1431 София, телефон – домашен: +359 2 928 75 90; служебен: няма; мобилен: +359 899 267 943; e-mail: astoynev@rtb-mu.com

БАЗОВА ОРГАНИЗАЦИЯ: Катедра по Патофизиология, Медицински факултет, Медицински университет

РЕЗУЛТАТИ:

Ренин-ангиотензиновата система участва в регулацията на артериалното налягане и водно-солевия баланс, но модулира и някои поведенчески реакции. Ангиотензиновите пептиди повлияват по различен начин централните функции, като взаимодействат с AT_1 , AT_2 и AT_4 ангиотензинови рецептори. Цел на настоящия проект беше да се изследват денонощните вариации в болковия праг у спонтанно хипертензивни плъхове (SHR) и влиянието на хронично системно третиране със селективен AT_1 рецепторен антагонист върху циркадианния ритъм на болковата чувствителност.

Изследванията бяха проведени върху 16-седмични нормотензивни плъхове Wistar ($n=10$) и SHR инфузирани подкожно в продължение на 14 дни чрез миниосмотични помпи Alzet с вехикулум ($n=10$) или с AT_1 рецепторния антагонист лосартан 10 мг/кг/ден ($n=10$). Артериалното налягане у SHR беше по-високо (186 ± 2 mm Hg), в сравнение с нормотензивните плъхове Wistar (119 ± 2 mm Hg). SHR не показаха нарушения в моторната координация в нито една от избраните точки от денонощния цикъл, но имат по-нисък болков праг и липса на достоверни денонощни колебания в болковата чувствителност, в сравнение с Wistar. Хроничното третиране с лосартан понижи достоверно артериалното налягане (148 ± 4 mm Hg; $p < 0.05$) и промени стойностите на болковия праг в различни точки от денонощния цикъл у SHR, като понижи болковия праг през светлата фаза (12:00 ч) и повиши стойността му през тъмната фаза (03:00 ч), в сравнение с SHR контроли инфузирани с вехикулум.

Нашите резултати показват, че у SHR липсва изразен денонощен ритъм на болкова чувствителност и хроничното третиране с AT_1 рецепторен антагонист предизвиква поява на достоверни денонощни колебания, инвертирани по фаза в сравнение с циркадианния ритъм на болковия праг у плъхове Wistar. Това ни дава основание да приемем, че ангиотензиновите AT_1 рецептори вземат съществено участие в механизма на регулация на циркадианния ритъм на болковия праг у спонтанно хипертензивни плъхове.

НАУЧНИ ПРОЯВИ:

- Пехливанова Д., Маркова П., Стойнев А. *Ефект на хронична инфузия на лосартан върху циркадианния ритъм на болковия праг у спонтанно хипертензивни плъхове*. IX Национален Конгрес по Физиологични Науки, Благоевград, 9 – 11 Ноември 2007 (доклад заявен за участие).

Научният отчет е приет с **ВИСОКА** оценка по скалата на Съвета по медицинска наука.

1.8. Договор № 7/2007 г. на МУ – София

НАУЧНО НАПРАВЛЕНИЕ: ЦНС. Невронауки и поведение

ТЕМА НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ПРОЕКТ: Изследване ролята на хронично третиране със селективни AT2 рецепторни лиганди върху денонощния ритъм на болков праг при плъхове

ПЕРИОД НА ФИНАНСОВА ПОДКРЕПА: 2007 г.

ВОДЕЩ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ: Проф. д-р Александър Георгиев Стойнев, дмн

ЧЛЕНОВЕ НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ЕКИП:

- Даниела Маринова Пехливанова, н.с. II ст., Научно звено “Невробиология на мозъчната пластичност”, Институт по Невробиология, БАН;
- Петя Павлова Маркова, специалист, Катедра по Физиология, Медицински факултет, Медицински университет - София.

АДРЕС ЗА КОНТАКТИ: Катедра по патофизиология, Медицински факултет, Медицински университет – София, ул. Георги Софийски 1, 1431 София; Телефони – домашен: + 359 2 928 75 90; служебен: няма; мобилен: +359 899 267943; e-mail: astoynev@medfac.acad.bg

БАЗОВА ОРГАНИЗАЦИЯ: Катедра по Патофизиология, Медицински факултет, Медицински университет – София

РЕЗУЛТАТИ:

Изследването на денонощните вариации в параметрите на физиологичните функции и техните патофизиологични изменения е важно за диагностиката и лечението на много заболявания. Ренин-ангиотензиновата система е с ключова роля не само в регулацията на кръвното налягане и водно-солевия баланс, но също така в модулацията на болковата чувствителност. Целта на настоящата работа беше да се изследват ефектите на хроничното третиране с AT2 рецепторния антагонист PD123319 (10 мг/кг/ден, п.к., 13 дни) и AT2 рецепторния агонист CGP 42112A (12 µг/плъх/ден, и.ц.в., 13 дни) върху денонощните вариации на болковата чувствителност у плъх. Получените резултати показват, че хроничното прилагане на CGP 42112A повишава приема на храна и вода, както и екскрецията на урина и подобрява моторната координация през целия 24 часов цикъл у плъхове от порода Wistar. Приложен еднократно в дози 1 and 5 µг/плъх CGP 42112A предизвиква антиноцицептивен ефект (тест “натиск на лапа” на плъх). Хроничното третиране с PD 123319 намалява болковия праг през първата половинана светлата фаза, CGP 42112A води до такова понижение през ранните и късните часове на светлата фаза, като също така предизвикват изравняване на стойностите на болковия праг през различните фази от денонощния цикъл.

Нашите данни показват, че AT2 рецепторите участват в модулацията на денонощните колебания в болковата чувствителност при плъхове Wistar.

НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ: в процес на подготовка

НАУЧНИ ПРОЯВИ:

- Pechlivanova D., Stoynev A. *Study of the role of chronic treatment with selective angiotensin AT1 and AT2 ligands on the diurnal variation of nociception in rats*. V Bulgarian Peptide Symposium, 28-30.05.2008, Blagoevgrad.

Научният отчет е приет с **ДОБРА** оценка по скалата на Съвета по медицинска наука.

1.9. Договор № 2/2007 г. на МУ – София

НАУЧНО НАПРАВЛЕНИЕ: ЦНС. Невронауки и поведение. Болка. Анестезиология и реанимация

ТЕМА НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ПРОЕКТ: Експериментални модели и фармакологично модулиране на невропатичната алодиния и хипералгезия

ПЕРИОД НА ФИНАНСОВА ПОДКРЕПА: 2007 г.

ВОДЕЩ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ: Главен асистент д-р Славина Кирилова Сурчева, дм

ЧЛЕНОВЕ НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ЕКИП:

- Проф. Мила Василева Власковска, дмн; Катедра по фармакология, МФ, МУ;
- Николай Светославов Янев, докторант; МУ;
- Павел Тончев Краевски, докторант; Институт по невробиология, БАН;
- Милка Аспарухова Нашар – н.с. I ст.; Институт по невробиология, БАН;
- Николай Лъчезаров Сурчев, студент медицина VI к.;
- Мила Огнянова Симонска, лаборант; Катедра по фармакология, МФ.

АДРЕС ЗА КОНТАКТИ: Катедра по Фармакология и токсикология, Медицински Факултет, ул. Здраве 2, 1431 София; Телефони: – домашен: +359 2 876 85 58, служебен: +359 2 9172 620, мобилен: +359 2 898 200 927

БАЗОВА ОРГАНИЗАЦИЯ: Катедра по Фармакология, Медицински Факултет, София

РЕЗУЛТАТИ:

Опитите бяха проведени на мъжки бели плъхове, порода Wistar 220-250 гр. Изполвани бяха In vivo модели за невропатична болка: хронична констриктивна увреда на n.ichiadicus и стрептозоцин-индуцирана диабетна периферна невропатия. Определян бе болковия праг при механична (paw pressure test) и термична (hot plate test, plantar heat test (Hargreaves's apparatus) хипералгезия, механична алодиния (dynamic plantar aesthesiometer), incapacitance test. И двата метода адекватно разкриват невропатичния болков синдром като е налице изразена тактилна алодиния и в различна степен хипералгезия в зависимост от прилаганите стимули. Изследваните фармакологични средства са: Metamizole (*Analgin*) 150 mg/kg i.p., Parecoxib (*Dynastat*) 5 mg/kg, i.p., Ibuprofen 20 и 40 mg/kg, Morphine 5 mg/kg, s.c., Tramadol 10 mg/kg, 30 mg/kg, p.o., Amitriptyline 10 mg/kg i.p., Carbamazepine 50 mg/kg i.p., Gabapentin 100 mg/kg i.p. Механична алодиния се наблюдава и при двата модела на невропатична болка около 2 седмици след индуцирането им. При диабетните животни по-силно е изразена механичната хипералгезия докато при CCI модела доминира термичната хипералгезия. Резултатите показват модулиране на аналгетичната активност на прилаганите средства в зависимост от модела на невропатична болка и характера на прилаганите стимули. Установена е морфологична корелация с наблюдаваните поведенчески прояви на невропатичната болка при двата експериментални модела.

НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ:

- Surcheva S., et al. *Experimental painful diabetic neuropathy: pharmacological and morphological approach*. Trakia Journal of Sciences suppl. (in press) – представен текст;

- Surchev L., Surcheva S., Janev N., Kasakov L., Vlaskovska M. *Comparative assessment of the morphological equivalents in two experimental rat models of neuropathic pain*. Доклади на БАН, 8, 61, 2008.

НАУЧНИ ПРОЯВИ:

- Laleva L., Surchev N., Milev M., Hubenova P., Surcheva S., Vlaskovska M. *Modulation of hyperalgesia and allodynia by clinically effective analgesics in streptozotocin induced diabetic neuropathy*. 7th International Congress of Medical Sciences, 8-11 May 2008, Sofia. Abstract book, p. 58;
- Surchev N., Milev M., Laleva L., Takova V., Hubenova P. *Benfotiamine effects on different analgesic treatments of diabetic neuropathy*. 7th International Congress of Medical Sciences, 8-11 May 2008, Sofia. Abstract book, p. 98;
- Surcheva S., Kraevsky P., Surchev L., Kasakov L., Vlaskovska M. *Experimental painful diabetic neuropathy: pharmacological and morphological approach*. Юбилейна научна конференция, Ст. Загора, 27-29.09.2007;
- Surcheva S., Yanev N., Surchev N., Kasakov L., Vlaskovska M. *Pain behaviour and analgesic response in different experimental models of neuropathic pain*. Четвърта национална конференция за лечение на болката с международно участие. Хисаря, България, 19.06-21.06.2008 г.;
- Surchev L., Surcheva S., Janev N., Kasakov L., Vlaskovska M. *Morphological changes in different experimental rat models of neuropathic pain*. Четвърта национална конференция за лечение на болката с международно участие. Хисаря, България, 19.06-21.06.2008 г.;
- Surchev L., Surcheva S., Janev N., Kasakov L., Vlaskovska M. *Comparative assessment of the morphological equivalents in two experimental rat models of neuropathic pain*. 4th national congress of neuroscience. Sofia, Bulgaria, 26-28.09.2008.

Научният отчет е приет с **ВИСОКА** оценка по скалата на Съвета по медицинска наука.

1.10. Договор № 6/2007 г. на МУ – София

НАУЧНО НАПРАВЛЕНИЕ: ЦНС. Невронауки и поведение

ТЕМА НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ПРОЕКТ: Студов стрес: ефекти на киоторфин върху α и α adprh-d позитивни неврони в мозък и надбъбрек на плъх

ПЕРИОД НА ФИНАНСОВА ПОДКРЕПА: 2007 г.

ВОДЕЩ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ: Доц. д-р Адриана Иванова Бочевар дм

ЧЛЕНОВЕ НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ЕКИП:

- Бойчо Василев Ланджов, асистент, МУ, Катедра по Анатомия и хистология;
- Елена Борисова Джамбазова, редовен докторант, МУ, Катедра по Патофизиология.

АДРЕС ЗА КОНТАКТИ: Медицински факултет, Катедра по Патофизиология, Медицински Университет, 1431 София, ул. Здраве 2, тел. +359 2 9172 546

БАЗОВА ОРГАНИЗАЦИЯ: Медицински Университет – София

РЕЗУЛТАТИ:

Един от механизмите, участващи в отговора на организма на стрес, е активирането на ендогенната опиоидна система. Невропептидът кйоторфин (Куо) притежава свойствата на невромедиатор/невромодулатор. Средни концентрации от него се намират в хипоталамуса – една от главните контролни структури на стрес системата. Литературни данни показват, че Куо въведен интрацеребровентрикуларно повишава плазмените нива на окситоцина – „стрес” хормон при гризачи.

Известно е, че стресът предизвиква активиране на азотен оксид (NO)-продуциращите неврони. Освен това, Куо, както и L-arginine, са възможни субстрати за индуцибилната и невроналната азотнооксисна синтаза (NOS).

Целта на нашето изследване бе да се изучат ефектите на Куо (5 mg/kg, i.p.) върху азотнооксисната активност в хипоталамично паравентрикуларно ядро (PVN) на плъх след едночасов студов стрес (CS). Имунохистохимични и хистохимични методи бяха използвани за определяне плътността на NOS имунореактивни и никотинамид динуклеотид фосфат-диафоразни (NADPH-d)-реактивни неврони в мъжки плъхове Wistar. Нашите резултати показаха, че и двата типа неврони повишават броя си след CS в хипоталамуса и се повлияват от въвеждането на Куо. За първи път ние показахме, че Куо повишава NO активност в хипоталамично PVN на плъхове след студов стрес.

НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ:

- Dzambazova E., Bocheva A., Landzhov B., Bozhilova-Pastirova A. *Effects of kyotorphin on NADPH-d reactive neurons in rats after cold stress*. Compt. Rend. Acad. Bulg. Sci., 2008 (in press).

НАУЧНИ ПРОЯВИ:

- Dzambazova E., Bocheva A., Landzhov B., Bozhilova-Pastirova A. *Effects of kyotorphin on NOS and NADPH-d positive neurons in rats after cold stress*. Jubilee Scientific Conference 25 Years Medical Faculty, Stara Zagora, Bulgaria, September 27-29, 2007.

Научният отчет е приет с **ОТЛИЧНА** оценка по скалата на Съвета по медицинска наука.

1.11. Договор № 47/2007 г. на МУ – София

НАУЧНО НАПРАВЛЕНИЕ: Тъкани и клетки. Иmunна система. Биохимия

ТЕМА НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ПРОЕКТ: Участие на фосфатидилинозитол 3-киназата в активираните от атигенният рецептор каскади в В-клетъчната линия RAMOS

ПЕРИОД НА ФИНАНСОВА ПОДДРЕПА: 2007 г.

ВОДЕЩ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ: Крум Крумов Христов, доктор

ЧЛЕНОВЕ НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ЕКИП:

- Валентин Стойчев Лозанов, специалист; Катедра по Химия и Биохимия;
- Проф. д-р Ваньо Иванов Митев, дм, дбн; Ръководител катедра, Катедра по Химия и Биохимия.

АДРЕС ЗА КОНТАКТИ: Катедра по Химия и Биохимия, ул. Здраве 2, 1431 София

БАЗОВА ОРГАНИЗАЦИЯ: Медицински Университет – София, Катедра по Химия и Биохимия

РЕЗУЛТАТИ:

PI3k е показана да участва в сигналните каскади на антигенният рецептор и CD40 както при зрели така и при незрели В-клетки и В-клетъчни линии. Ние намираме, че стимулирането на антигенният рецептор на Ramos В клетките причинява бързо и продължително тирозиново фосфорилиране на регулаторната субединица p85 на PI3k. p85 е тирозиново фосфорилирана когато клетките прогресират към G1 растежен арест и апоптоза. Интересното е че това не се повлиява от повишението на тирозин фосфатазната активност, наблюдавано преди активирането на caspase-3 и настъпването на апоптозата. Способността на ванадата, неселективен тирозин фосфатазен инхибитор, да повишава тирозиновото фосфорилиране на p85 допълнително демонстрира специфичността на взаимодействието. Интересното е че ние намираме CD40 медираните сигнални каскади предотвратяващи апоптозата, а именно активирането на PI3k-PKB/Akt сигнален път, водят до инхибирането на активираното от антигенният рецептор тирозиново фосфорилиране на p85. Следователно, това предполага важността на това взаимодействие за анти-апоптотичните сигнални механизми и активността на PI3k-PKB/Akt сигнален път.

НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ:

- Hristov K., Knox K., and Mitev V. *Involvement of phosphatidylinositol 3-kinase in BCR-triggered signalling cascades in Burkitt's lymphoma B cell line Ramos.* (In press).

Научният отчет е приет с **ДОБРА** оценка по скалата на Съвета по медицинска наука.

1.12. Договор № 8/2007 г. на МУ – София

НАУЧНО НАПРАВЛЕНИЕ: Тъкани и клетки. Мускули. Кости. Стави

ТЕМА НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ПРОЕКТ: Хистохимично и имунохистохимично изследване на дегенеративните промени на междупрешленовите дискове при човек. Корелации между възпаление и дегенерация

ПЕРИОД НА ФИНАНСОВА ПОДКРЕПА: 2007 г.

ВОДЕЩ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ: Д-р Бойчо Василев Ланджов

ЧЛЕНОВЕ НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ЕКИП:

- Д-р Бойчо Василев Ланджов, старши асистент, Катедра по Анатомия и Хистология, МФ;
- Проф. Владимир Атанасов Овчаров, дмн; Ръководител на Катедра по Анатомия и Хистология, МФ;
- Елена Борисова Джамбазова, докторант; Катедра по Патологична физиология, МФ;
- Румяна Цветанова Цветкова, студент.

АДРЕС ЗА КОНТАКТИ: Катедра по Анатомия и хистология, ПУЦ, МФ София, МУ София; ул. Здраве 2, 1431 София; сл. телефон: +359 2 917 26 08

БАЗОВА ОРГАНИЗАЦИЯ: Катедра по Анатомия и Хистология, Медицински Факултет София, Медицински Университет – София

РЕЗУЛТАТИ:

Ние изследвахме хистохимично, имунохистохимично и морфометрично някои от причините водещи до дискова дегенерация. Според нашите резултати никотинамид аденин динуклеотид фосфат диафороазата (NADPH-d) и изоформите на азотен оксид синтазата (NOS), които са индиректен маркер за азотен оксид (NO), са свързани с дегенеративните промени в междупрешленовия диск (IVD).

Според резултатите ни NADPH-d реактивните и NOS имунореактивните клетки бяха повече в дисковете с дегенеративни промени в сравнение с нормалните. Най-голямо е количеството на индуктивния (iNOS), следвано от ендотелиалния (eNOS) и незначително при невроналния (nNOS) азотен оксид синтаза. NADPH-d и NOS експресия е по-силно изразена в хондроцитите на 50-65 годишните индивиди. Видяха се различия и в експресията в различните части на диска. Количеството на тези хондорцити е по-голямо във външния AF в сравнение с тези разположени във вътрешната част. От друга страна много NADPH-d, iNOS и eNOS позитивни клетки се наблюдават на границата на васкуларните канали. Броят на позитивните клетки нараства както с остаряването така и с развитието на дегенерацията.

Количеството на NADPH-d реактивните и NOS имунореактивните клетки е най-малко при индивиди между 20-35 годишна възраст. Материалът от дегенеративни дискове показва по-голямо количество на позитивни клетки в сравнение с контролните дискове. С това ние потвърждаваме факта, че NO е молекула, която регулира клетъчния метаболизъм и увеличава своето количество успоредно с нарастването на непрекъснатите сили на натоварване и дисковата дегенерация.

Компютърният количествен анализ на NADPH-d реактивните, iNOS и eNOS имунореактивните клетки на mm² показват статистически значими възрастови различия, за разлика nNOS.

НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ:

- Landzhov B. *Age – related changes in the cells of intervertebral cartilage end plates*. Acta Morph. and Anthr, in press;
- Landzhov B., et al. *Degenerative changes in the human intervertebral discs. Histochemical study*. Acta Morph. and Anthr, in press.

НАУЧНИ ПРОЯВИ:

- Landzhov B. *Age-related changes in human intervertebral discs. Histochemical study*. Trakia Journal of Sciences, Vol. 5, 2007, Suppl. 2, p. 34;
- Landzhov B. *Neovascularisation of Cartilage end plates in humans*. Trakia Journal of Sciences, Vol. 5, 2007, Suppl. 2, p. 35;
- Landzhov B. et al. *Degenerative changes in the herniated intervertebral disc*. Trakia Journal of Sciences, Vol. 5, 2007, Suppl. 2, p. 35;
- Landzhov B., Stokov L. *NADPH-d reactivity in the herniated and nonherniated human intervertebral disc*. 10th Jubilee national congress of the Bulgarian orthopaedic and traumatologic association, Abstract book, 17th-21th October 2007, p. 57;
- Delcheva D., Choneva I., Landzhov B., Vladimirov B. *Corelations between degenerative changes and herniation in the human intervertebral disc. Comparative morphological, MRI and clinical study*. 7th International Congress of Medical Sciences. Abstract book, 8th-11th May 2008, p. 263.

Научният отчет е приет с **ОТЛИЧНА** оценка по скалата на Съвета по медицинска наука.

1.13. Договор № 9/2006 г. на МУ – София

НАУЧНО НАПРАВЛЕНИЕ: Имуна система. Биохимия. Метаболизъм

ТЕМА НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ПРОЕКТ: Изследване на тирозин фосфатазната активност в Ramos B клетки с IN-GEL фосфатазни проби

ПЕРИОД НА ФИНАНСОВА ПОДКРЕПА: 2006 г.

ВОДЕЩ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ: Крум Крумов Христов

ЧЛЕНОВЕ НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ЕКИП:

- Владимир Нейчев, асистент, Катедра по Химия и Биохимия, МУ;
- Екатерина Николова, докторант, Катедра по Химия и Биохимия, МУ.

АДРЕС ЗА КОНТАКТИ: Катедра по Химия и Биохимия, Медицински Факултет, Медицински Университет, ул. Здраве 2, 1431 София, България, тел.: +359 2 954 17 15,

e-mail: mitev@medfac.acad.bg

БАЗОВА ОРГАНИЗАЦИЯ: Катедра по Химия и Биохимия, Медицински Факултет, Медицински Университет

РЕЗУЛТАТИ:

Обратимото тирозиново фосфорилиране, регулирането на експресията и протеолизата контролират приноса на тирозин фосфатазите за сигналните каскади на антигенният рецептор и *CD40* по време на *B* –клетъчната селекция. Ние ползвахме *Ramos*-БЛ *B* –клетъчната линия за да изследваме промените в тирозин фосфатазните активности след стимулирането на антигенният рецептор и *CD40*, или инхибирането на *Src* – тирозин киназите, тирозин фосфатазите и каспазите посредством *in-gel* фосфатазни проби. Установихме тирозин фосфатазните активности налични в *Ramos*-БЛ *B* -клетките след третиране с 20 $\mu\text{g/ml}$ anti-IgM, 1 $\mu\text{g/ml}$ anti-*CD40*, 10 μM *herbimycin A*, 178 μM *vanadate*, 100 μM *phenylarsine oxide* и 10 μM *zVAD-fmk* на *in-gel* фосфатазни проби [Burridge, K. and Nelson A., 1995]. Седем основни тирозин фосфатазни активности, с приблизителна молекулна маса от 132.7, 63.9, 60.3, 54.2, 49.7, 44.6, и 39 *kDa* бяха установени в клетъчни лизати от *Ramos*-БЛ *B* -клетки. Третирането с *Src*-тирозин киназият инхибитор *herbimycin A* предотвратява 132.7 *kDa* тирозин фосфатазна активност. Заключаваме че каталитичната активност на *Src*-тирозин киназите в *Ramos*-БЛ *B* -клетките е критична за наличието на тази 132.7 *kDa* тирозин фосфатазна активност.

НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ:

- Hristov K., Knox K., and Mitev V. *Src* inhibitor *herbimycin A* prevents 132.7 *kDa* tyrosine phosphatase activities in *Ramos Burkitt's lymphoma B cell line*. Comptes rendus de l'Academie bulgare des Sciences 59, 2006, № 12, 1283-1286.

Научният отчет е приет с **ВИСОКА** оценка по скалата на Съвета по медицинска наука.

1.14. Договор № 2/2006 г. на МУ – София**НАУЧНО НАПРАВЛЕНИЕ:** Молекулярна биология и генетика**ТЕМА НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ПРОЕКТ:** Скрининг за молекулни дефекти в ген *pipa1* при български пациенти с наследствена спастична параплегия**ПЕРИОД НА ФИНАНСОВА ПОДКРЕПА:** 2006 г.**ВОДЕЩ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ:** Невяна Иванова Иванова, доктор**ЧЛЕНОВЕ НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ЕКИП:**

- Таня Кирилова Кадииска, биолог-специалист, Катедра по Химия и Биохимия;
- Биляна Георгиева Георгиева, биолог-специалист, Катедра по Химия и Биохимия;
- Албена Каменова Андреева, ординатор, Клиника по неврология, УМБАЛ “Александровска” ЕАД;
- Ивайло Людмилов Търнев, доктор по медицина, доцент, Клиника по неврология, УМБАЛ “Александровска” ЕАД.

АДРЕС ЗА КОНТАКТИ: Катедра по Химия и Биохимия, Медицински факултет, ул. Здраве 2, 1431 София, Тел.: +359 2 9172 771**БАЗОВА ОРГАНИЗАЦИЯ:** Медицински факултет, Катедра по Химия и Биохимия**РЕЗУЛТАТИ:**

В резултат на проведения мутационен скрининг в ген *NIPA1* при български пациенти с НСП бяха установени 2 нуклеотидни замени с.341g>a (Gly106Trp) и с.466g>a (Thr147Thr), засягащи кодиращата последователност на гена в екзони 3 и 4, съответно. Първата от тях представлява болестотворна мутация, а втората е полиморфизъм. Мутацията с.341g>a, Gly106Trp е съобщена в още 2 неродствени фамилии от Китай и Бразилия. Замяна на същия нуклеотид g341, но с цитозин (с.341g>c) е установена в трета фамилия и води до същата аминокиселинна замяна (Gly106Trp). Наличието на 4 фамилии с 2 различни мутации в един и същ нуклеотид, както и функционалното значение на засегнатия белтъчен участък показват, че позиция 341 в кодиращата последователност на *NIPA1* гена вероятно представлява «гореща точка» на мутиране.

НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ: няма**НАУЧНИ ПРОЯВИ:** няма

Научният отчет е приет с **ВИСОКА** оценка по скалата на Съвета по медицинска наука.

1.15. Договор № 5/2007 г. на МУ – София**НАУЧНО НАПРАВЛЕНИЕ:** Неонатално и постнатално развитие. Детски болести**ТЕМА НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ПРОЕКТ:** Цялостно геномно сканиране за микроструктурни небалансирани хромозомни аберации при хемихиперплазия и Proteus синдром**ПЕРИОД НА ФИНАНСОВА ПОДКРЕПА:** 2007 г.**ВОДЕЩ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ:** Проф. Драга Иванова Тончева, дбн**ЧЛЕНОВЕ НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ЕКИП:**

- Радослава Василева Въжарова, гл. асистент, Катедра по Медицинска генетика;
- Даниела Мирчева Авджиева, ст. асистент, Клиника по Ендокринология, диабет и генетика, СБАЛДБ.

АДРЕС ЗА КОНТАКТИ: 1431 София, ул. Здраве 2, Катедра по Медицинска генетика, тел.: +359 2 952 03 57

БАЗОВА ОРГАНИЗАЦИЯ: Катедра по медицинска генетика

РЕЗУЛТАТИ:

Вродените малформации са дефекти на развитието и се дължат на генетични или негенетични причини. Те се диагностицират в 15-20% от мъртвородените деца. Голяма част от тях могат да се установят пренатално чрез ултразвукова диагностика, но други се установяват едва след раждането. 7-10% от децата, родени с дефекти на развитието, имат бройни или структурни хромозомни аберации. Те трябва да бъдат идентифицирани за поставянето на точна диагноза и адекватно генетично консултиране. Молекулярно-цитогенетичните и микрочиповите техники позволяват високорезолютивен скрининг за вродени аномалии, дължащи се на геномен дисбаланс. Ние изследвахме 5 деца с вродени аномалии, придружени или не с умствено изоставане, с неизяснена етиология. При едно дете установихме делеция на района 18q21.1 - 18q23, обхващащ 28 Mb, в мозаична форма. Тази аберация не беше диагностицирана при рутинно цитогенетично изследване. При друг пациент открихме суб-теломерна 1p36 делеция, простираща се в 3,683,364-8,740,843 bp (1p36.33-1p36.23) района. Ние стеснихме район в хромозомна лента 1p36.23, който беше общ за нашия пациент и други докладвани случаи с наличие на хилзутизъм в клиничната картина и предложихме кандидат-ген за хирзутизма – PARK7, който кодира позитивен регулатор на андроген-рецептор зависимата транскрипция.

Във всички пациенти бяха установени различни полиморфизми на броя копия (CNVs).

НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ:

- Dimova I., Vazharova R., Nikolova D., Tincheva R., Nesheva D., Toncheva D. *Whole genome analysis in patients with congenital anomalies by array-CGH technology*. Balkan Journal of Medical Genetics 2008 (in press);
- Dimova I., Hadjidekova S., Lilova M., Vazharova R., Toncheva D. *Fine-mapping of 1p36 deletion, related to the manifestation of hirsutism*. Turkish Journal of Pediatric (submitted).

Научният отчет е приет с **ВИСОКА** оценка по скалата на Съвета по медицинска наука.

1.16. Договор № 27/2007 г. на МУ – София

НАУЧНО НАПРАВЛЕНИЕ: Молекулярна биология и генетика

ТЕМА НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ПРОЕКТ: Изследване влиянието на мутации в *BRCA1* и *BRCA2* гените върху развитие на рак на гърдата и рак на простатата

ПЕРИОД НА ФИНАНСОВА ПОДДРЕПА: 2007 г.

ВОДЕЩ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ: Д-р Атанаска Величкова Миткова, дм

ЧЛЕНОВЕ НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ЕКИП:

- Радка Петрова Кънева, дб, асистент; Катедра по Химия и Биохимия, Медицински факултет, Център по Молекулна Медицина, МУ – София;
- Проф. д-р Иво Маринов Кременски, дмн; Началник лаборатории, Национална генетична лаборатория, СБАЛАГ “Майчин дом”, Център по молекулна медицина, МУ – София;
- Вилиана Димитрова Янкова, лаборант; Център по Молекулна Медицина, МУ – София;
- Д-р Еленко Петков Попов, докторант; Клиника по урология, УМБАЛ “Александровска” – София;
- Доц. д-р Чавдар Крумов Славов, дм; Клиника по Урология, УМБАЛ “Александровска” – София;
- Д-р Атанас Стефанов Йонков, гл. асистент; Клиника по Обща и чернодробна хирургия, УМБАЛ “Александровска” – София;
- Доц. д-р Светлана Любомирова Христова, дм; Център по Клинична патология, УМБАЛ “Александровска” – София;
- Д-р Александрина Иванова Влахова, ст. асистент; Център по клинична патология УМБАЛ “Александровска” – София;
- Д-р Тихомир Илийчев Диков, асистент; Център по клинична патология, УМБАЛ “Александровска” – София;
- Д-р Теофил Ангелов Седлов, гл. асистент; II Хирургия, УМБАЛ “Александровска” – София.

АДРЕС ЗА КОНТАКТИ: Център по Молекулна Медицина; СБАЛАГ “Майчин дом”, ул. Здраве 2, 1431 София, Служебен телефон: +359 2 9172 268; Мобилен телефон: +359 885 109 619; e-mail: mitkova@mmcbg.org

БАЗОВА ОРГАНИЗАЦИЯ: Медицински Факултет, Катедра по Акушерство и Гинекология, СБАЛАГ Майчин дом” ЕАД, Национална Генетична Лаборатория, Център по Молекулна Медицина

РЕЗУЛТАТИ:

Проучванията при различни популации по света показват, че герминативните мутации в *BRCA1/2* гените са причина за по-голяма част от наследствените случаи на рак на гърдата и/или яйчниците. В настоящото изследване беше проведен генетичен анализ чрез директно секвениране за наличие на мутации в *BRCA1* екзон 11 при 43 български пациентки с рак на гърдата и доказана фамилна история на рак на гърдата и/или яйчниците. В изследваната група бяха открити четири полиморфизма Q356R, S694S, L871P и E1038G, които бяха валидирани също в контролна група от 25 здрави жени, и една неизвестна до сега „missense” мутация в кодон 1037 (T>C), която води до замяна на Val с Ala и корелира с ранно начало, двустранен карцином и чернодробни метастази. Честият полиморфен вариант Q356R демонстрира 15 пъти увеличен риск от развитие на рак на гърдата при пациентки с фамилна история на възраст над 60 г (OR=15.5; p=0.0004). Генотипът CC при полиморфизма L871P (OR=2.04; p=0.157) и носителството на един C алел при S694S (OR=1.94; p=0.091), показаха тенденция за увеличаване риска от развитие на рак на гърдата. Най-значима асоциация с рака на гърдата беше наблюдавана при полиморфизма E1038G, където присъствието на един (OR=2.17; p=0.042) или два A алела (OR=2.78; p=0.052) е свързано с 2-3 пъти увеличен риск.

НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ*:

НАУЧНИ ПРОЯВИ:

- Mitkova A., et al. *Mutation screening of BRCA1 exon 11 in Bugarian breast cancer families*. 20th Conference of European Association of Cancer Research, Lyon 5-8 July 2008. Abstracts – in process**.

*Получените резултати са от голямо значение и се предвижда да бъдат публикувани след изследване на по-голяма група пациенти в реномирано международно списание

**Приложено е писмо за потвърждение на участието във форума и Абстракт.

Научният отчет е приет с **ДОБРА** оценка по скалата на Съвета по медицинска наука.

1.17. Договор № 29/2007 г. на МУ – София

НАУЧНО НАПРАВЛЕНИЕ: Молекулярна биология и генетика. Бъбреци и уринарен тракт

ТЕМА НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ПРОЕКТ: Роля на мутациите в подоциновия ген (NPHS2) за патологията на стероид-резистентния нефротичен синдром и за популационния риск от микроалбуминурия в България

ПЕРИОД НА ФИНАНСОВА ПОДКРЕПА: 2007 г.

ВОДЕЩ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ: Олга Живанова Белчева, доктор

ЧЛЕНОВЕ НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ЕКИП:

- Доц. д-р Анелия Христова Бунева, доктор; Клиника по Детска нефрология, Катедра по Педиатрия, МУ – София;
- Проф. д-р Иво Маринов Кременски, дмн; Началник Национална генетична лаборатория, СБАЛАГ “Майчин дом”, Център по молекулярна медицина, МУ – София;
- Алексей Славков Савов, доктор, главен асистент; Национална генетична лаборатория, СБАЛАГ “Майчин дом” – София;
- Радка Петрова Кънева, доктор, асистент; Катедра по Химия и биохимия; Център по молекулярна медицина, МУ – София;
- Д-р Светлана Христова Маринова, главен асистент; Клиника по детска нефрология, Катедра по педиатрия, МУ – София;
- Момчил Антонов Николов, магистър, докторант; Център по молекулярна медицина, МУ – София.

АДРЕС ЗА КОНТАКТИ: ул. Здраве 2, 1431 София, тел.: +359 2 9172 268

БАЗОВА ОРГАНИЗАЦИЯ: Национална генетична лаборатория СБАЛАГ „Майчин дом”, Център по молекулярна медицина, Медицински Университет – София, Медицински Факултет

РЕЗУЛТАТИ:

Изследването е първи по рода си опит за изясняване на генетичните основи на стероид-резистентния нефротичен синдром (СРНС) в България. Тъй като при 10%-30% от СРНС пациентите се откриват дефекти в подоциновия ген (NPHS2) ние секвенирахме всички екзони, екзон-интронни граници и нетранслирани региони на NPHS2 при болни от български (8), ромски (4) и турски (1) произход. При един пациент открихме хетерозиготна мутация водеща до

аминокиселинна замяна R229Q. Този вариант предизвиква нарушена стабилност на бъбречния филтър и в комбинация с други мутации в NPHS2 или други гломеруло-специфични гени води до СРНС. При конкретния пациент не открихме допълнителни мутации в NPHS2 - причината за болестта вероятно е дефект в неизследвани участъци на подоциновия ген (интрони / промотор) или в друг ген, например NPHS1.

Известно е, че R229Q води до 2,77-кратно увеличение на риска за микроалбуминурия, фактор за сърдечно-съдовите заболявания (Pereira et al., 2004). Установихме, че при здрави българи и роми този вариант се среща в съответно 1.3% (n=238) и 3.4% (n=204) от случаите. Няма статистически значима разлика в честотата на R229Q при двете групи. Макар, честотата на подоциновия вариант при роми да не се различава от тази при други кавказци, при българи той е значително по-рядък от колкото при други европейци ($p=0,036$).

НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ:

- Ботев П. *Роля на мутациите в подоциновия ген (NPHS2) за патологията на стероид-резистентния нефротичен синдром и за популационния риск от микроалбуминурия в България*. Дипломна работа за присъждане на научна степен „магистър”. София, 14.02.2008.

НАУЧНИ ПРОЯВИ:

- Beltcheva O. et al. *Frequency of the R229Q functional variant in NPHS2, associated with increased risk for microalbuminuria, in Bulgarian Roma population*. European Human Genetics Conference 2008, Barcelona, Spain. 31.05-03.06.2008. Одобрен абстракт за годишната среща на ESHG.

Научният отчет е приет с **ВИСОКА** оценка по скалата на Съвета по медицинска наука.

1.18. Договор № 17/2007 г. на МУ – София

НАУЧНО НАПРАВЛЕНИЕ: Молекулярна биология и генетика

ТЕМА НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ПРОЕКТ: Въвеждане на нов метод за откриване на големи делеции/дупликации в дистрофиновия ген. Подготовка на български пациенти с мускулна дистрофия тип Дюшен/Бекер за генна терапия

ПЕРИОД НА ФИНАНСОВА ПОДКРЕПА: 2007 г.

ВОДЕЩ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ: Биляна Георгиева Георгиева, доктор, асистент

ЧЛЕНОВЕ НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ЕКИП:

- Биляна Георгиева Георгиева, доктор, асистент; Катедра по Химия и Биохимия, МФ;
- Албена Първанова Тодорова, доктор, ст. асистент; Катедра по Химия и Биохимия, МФ;
- Тихомир Първанов Тодоров, магистър по молекулярна биология, докторант; Катедра по Химия и Биохимия, МФ;
- Михаела Костантинова Лукова, магистър по молекулярна биология, Кръжочник; Катедра по Химия и Биохимия, МФ;
- Дарина Константинова, магистър-фармацевт, докторант, Катедра по Химия и Биохимия, МФ.

АДРЕС ЗА КОНТАКТИ: Медицински Университет – София, Медицински Факултет, Катедра по Химия и Биохимия, ул. Здраве 2, 1431 София; тел. сл.: +359 2 9172 771

БАЗОВА ОРГАНИЗАЦИЯ: Медицински Университет – София, Медицински Факултет, Катедра по Химия и Биохимия, ул. Здраве 2, 1431 София

РЕЗУЛТАТИ:

С работата по настоящия проект успешно въведохме MLPA (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification) анализа за търсене на делеции/дупликации в дистрофиновия ген, като бяха направени две оптимизации спрямо оригиналния протокол. Разработен бе математически алгоритъм за количествена оценка на получените площи на пиковите от електрофоретограмите, съответстващи на всеки екзон и начин за сравняване на пациентските резултати с контролните проби.

За първи път у нас MLPA метода бе използван за диагностични цели.

Бяха изследвани трима болни от три семейства с клинична диагноза ДМД/БМД и бяха открити съответните молекулни дефекти (dup 48-50, del 45-47, p.Tyr997Stop). При 12 от директно изследваните 13 рискови жени от семействата, беше доказано носителство на мутация.

MLPA анализ бе проведен и върху ДНК изолирана от фетални хорионни вѐси, с което бе демонстрирано успешното приложение на MLPA метода за извършване на дородова диагностика.

MLPA анализът дават възможност на пациентите и техните семейства да получат точна клинична диагноза, адекватна генетична консултация, ранна профилактика и пренатална диагностика. В допълнение, този метод дава възможност пациентите да бъдат прецизно генетично охарактеризирани и подготвени за генна терапия в бъдеще. Единствено този метод позволява да се изследват семейства, при които индексният пациент е починал или да се изследват директно жени за носителство, което до сега не беше възможно.

НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ:

НАУЧНИ ПРОЯВИ:

- Todorov T., Todorova A., Lukova M., Dworniczak B., Mitev V. *Point mutation p.Tyr997X in exon 23 of the dystrophin gene by MLPA analysis in Bulgarian DMD family (case report).* European Human Genetic Conference 2007, June 16-19, 2007, Nice, France. Eur J Hum Genet, 2007, 15(Supl 1): 211-212, P0801.

Научният отчет е приет с **ОТЛИЧНА** оценка по скалата на Съвета по медицинска наука.

1.19. Договор № 40/2007 г. на МУ – София

НАУЧНО НАПРАВЛЕНИЕ: Молекулярна биология и генетика. Стерилитет (Контрацепция). Аборт

ТЕМА НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ПРОЕКТ: Оценка на яйчниковия ресурс – анализ на плоидността и състоянието на хроматина при овоцити, изолирани от оперативно отстранена яйчникова тъкан

ПЕРИОД НА ФИНАНСОВА ПОДКРЕПА: 2007 г.

ВОДЕЩ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ: Доц. д-р Илия Цветанов Ватев, дм, Ръководител на Катедра по Биология

ЧЛЕНОВЕ НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ЕКИП:

- Доц. д-р Драга Иванова Тончева, дмн, консултант на проекта, Медицински университет, Медицински факултет, Катедра по Медицинска генетика;
- Д-р Мариана Александрова Пъневска, дм, Медицински университет, Медицински факултет, Катедра по Акушерство и гинекология и СБАЛАГ “Майчин дом”;
- Ралица Стефанова Живкова, дб, Медицински университет, Медицински факултет, Катедра по Биология;
- Стефка Методиева Делимитрева, дб, Медицински университет, Медицински факултет, Катедра по Биология;
- Д-р Валери Рангелов Велев, Медицински университет, Медицински факултет, Катедра по Биология;
- Д-р Елица Чавдарова Бечева, Медицински университет, Медицински факултет, Катедра по Медицинска генетика.

АДРЕС ЗА КОНТАКТИ: 1431 София, ул. Св. Г. Софийски 1, Медицински университет – София, Медицински факултет, Катедра по Биология; тел. +359 2 9172 678

БАЗОВА ОРГАНИЗАЦИЯ: Медицински университет – София, Медицински факултет, Катедра по Биология, Лаборатория по *in vitro* оплождане и предимплантационна ембриология

РЕЗУЛТАТИ:

Изследването обхваща биопсичен материал от 30 оперативни лапароскопии на жени с диагноза овариална поликистоза (PCO), получен след информирано съгласие на пациентите, съгласно изискванията на КЕНИМУС. В 10 от случаите (33,33%) чрез стереомикроскопска дисекция бяха изолирани 16 обекта - овоцити или малки фоликули. Те бяха подложени на обработка за отстраняване на фоликулните клетки и отстраняване на *zona pellucida*, инкубирани в хипотоничен разтвор и фиксирани на стъкло. Фиксираните обекти бяха подложени на FISH за маркерни хромозоми 18, 21 и X. Успешен беше анализът на 11 (68,75%) от обектите (5 фоликула и 6 овоцита). Пет яйцеклетки (31,25%) имаха негативна FISH реакция поради силно кондензиран хроматин, показващ клетъчно стареене, характерно за атретични фоликули.

Изводи:

1. Получени са данни за състоянието на хроматина и хромозомния набор на изследваните яйцеклетки, свързани с динамиката на овоцитния резерв при PCO, с процесите зреене и стареене на хроматина в растящи и атретични фоликули.
2. Изследването дава информация за биологични параметри на яйчниковата тъкан при PCO, допринася за уточняване на крайната диагноза на пациентките и за репродуктивната здравна прогноза.
3. Необходими са по-машабни изследвания по проблема – изследваните случаи и анализираниите яйцеклетки са недостатъчно за сравняване на данни за анеуплоидии в яйчниковата тъкан при PCO с нормално функциониращи яйчници.

НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ:

Две публикации са в период на усиленa подготовка на ръкописите. Предстои тяхното завършване и предлагане за публикуване в периодични научни списания. Предлагаме работните им заглавия:

- Авторски колектив: Живкова Р., Пъневска М., Делимитрева С., Рукова Б., Тончева Д., Ватев И. *Анализ на единични човешки яйцеклетки и фоликули, изолирани от оперативно отстранена яйчникова тъкан при пациентки с овариална поликистоза.*
- Авторски колектив: Пъневска М., Живкова Р., Майнхард К., Ватев И. *Хистологични находки от биопсия при жени с PCOS.*

НАУЧНИ ПРОЯВИ:

- Получените данни ще бъдат докладвани на предстоящата VIII национална конференция по медицинска биология, която предстои да бъде проведена през септември 2009 г. в София.

Научният отчет е приет с **ДОБРА** оценка по скалата на Съвета по медицинска наука.

1.20. Договор № 28/2007 г. на МУ – София

НАУЧНО НАПРАВЛЕНИЕ: Молекулярна биология и генетика

ТЕМА НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ПРОЕКТ: Изследване на ролята на полиморфните варианти на метаболитния глутаматен рецептор 1 за предразположение към афективни разстройства и наркотични зависимости

ПЕРИОД НА ФИНАНСОВА ПОДКРЕПА: 2007 г.

ВОДЕЩ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ: Проф. д-р Иво Маринов Кременски, дм, дмн

ЧЛЕНОВЕ НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ЕКИП:

- Радка Петрова Кънева, доктор, асистент, Катедра по Химия и Биохимия, МУ – София (Център по молекулярна медицина, МУ – София);
- Проф. д-р Вихра Крумова Миланова, дм, ръководител Катедра по Психиатрия, МУ – София (УМБАЛ „Александровска” АД, Клиника по психиатрия);
- Олга Живанова Белчева, доктор, молекулярен биолог, Център по молекулярна медицина, МУ – София;
- Д-р Мина Ангелова Иванова, магистър, редовен докторант, Катедра по Акушерство и гинекология, МУ – София (Център по молекулярна медицина, МУ – София);
- Д-р Момчил Антонов Николов, магистър, редовен докторант, Катедра по Химия и Биохимия, МУ – София (Център по молекулярна медицина, МУ – София).

АДРЕС ЗА КОНТАКТИ: Национална Генетична Лаборатория, СБАЛАГ „Майчин дом” ЕАД; Център по Молекулярна Медицина, ул. Здраве 2, 1431 София, България; Тел: +359 2 9172 268; факс: +359 2 9172 469; email: kremensk@yahoo.com ; kaneva@mmcbg.org

БАЗОВА ОРГАНИЗАЦИЯ: Медицински Факултет, Катедра по Акушерство и гинекология, Национална Генетична Лаборатория, СБАЛАГ „Майчин дом” ЕАД, Център по Молекулярна Медицина

РЕЗУЛТАТИ:

Докладваме резултатите от анализа на полиморфизми в гена за метаботропния глутаматен рецептор 1 (*GRM1*), силен функционален и позиционен кандидат ген за предразположение към биполарни афективни разстройства (БАР). Генът е локализиран на 6q24, показал най-добри резултати при геномен скан на 3 ромски фамилии с БАР. Тези фамилии принадлежат към общ суб-изолат и са свързани с множество роднински връзки в едно голямо супер-родословие. Целта на настоящото изследване бе да се идентифицират еднуклеотидни полиморфизми (SNPs) в екзоните на *GRM1* гена чрез секвениране на подбрани членове на фамилията. Намерени бяха 6 известни полиморфизма, всички в екзон 8 (rs2941; rs2942; rs6923492; rs6923864; rs1047006; rs9373491). Откритите полиморфизми бяха генотипирани чрез секвениране на 8 екзон при всички 120 членове на фамилията. Проведен беше анализ за скаченост с програмата SimWalk2, изолзвайки тясна фенотипна дефиниция (само БАР). Районът 6q24 region дава положителни резултати със STR маркерите, но данните от SNPs маркерите са неубедителни. Конструирани бяха хаплотипи и приложен комбиниран анализ за скаченост и асоциация. Не беше идентифициран общ хаплотип на основателя, при използване на SNPs и допълнителни STR маркери в 6q24 региона. Най-вероятното обяснение е, че други варианти в некодиращи последователности на гена или други гени от района са отговорни за предразположението към БАР и позитивните резултати за скаченост.

НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ:

- **Kaneva R.,** Milanova V., Angelicheva D., MacGregor S., Kostov C., Vladimirova R., Aleksiev S., Ivanova M., Stoyanova V., Loh A., Hallmayer J., Kalaydjieva L., Jablensky A. *Bipolar disorder in the Bulgarian Gypsies: genetic heterogeneity in a young founder population.* Am J Med Genet, Neuropsych Genet 2008 Apr 28. [Epub ahead of print] PMID: 18444255.

Научният отчет е приет с **ВИСОКА** оценка по скалата на Съвета по медицинска наука.

1.21. Договор № 1/2006 г. на МУ – София

НАУЧНО НАПРАВЛЕНИЕ: Биохимия. Метаболизъм

ТЕМА НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ПРОЕКТ: Изследване на сигнално-трансдукционните механизми, медиращи митогенния ефект на пролактина при лимфоидната клетъчна линия Nb2

ПЕРИОД НА ФИНАНСОВА ПОДКРЕПА: 2006 г.

ВОДЕЩ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ: Силвия Георгиева Календерова, Магистър по биология, Катедра Химия и Биохимия, МФ

ЧЛЕНОВЕ НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ЕКИП:

- Ганка Несторова Атанасова, магистър по биология, Катедра по Химия и Биохимия, МФ;
- Петя Василева Иванова, доктор по стоматология, Катедра по Химия и Биохимия, МФ;
- Таня Кирилова Кадийска, магистър по Биология, PhD, Катедра по Химия и Биохимия, МФ.

АДРЕС ЗА КОНТАКТИ: Катедра по Химия и Биохимия, МФ, Медицински университет – София, ул. Зраве 2, 1431 София; Тел.: +359 2 9172 586, sylvia@medfac.acad.bg

БАЗОВА ОРГАНИЗАЦИЯ: Катедра по Химия и Биохимия, МФ, Медицински университет – София

РЕЗУЛТАТИ:

Приема се, че сигналният път, включващ JAK2/STAT5 е основен за пролактин-индуцираната пролиферация на лимфомните клетки Nb2. Въпреки това, се предполага активиране и на други сигнални пътища, както и кооперативното взаимодействие между тях, чрез което те определят пролиферативния ефект на хормона в съответния клетъчен тип. Настоящото изследване показва, че киназите от MAP семейството ERK1/2, както и PKD киназите, кооперират с JAK2/STAT5 сигналния път в провеждането на митогенния ефект на пролактин в Nb2 клетъчната система.

Научният отчет е приет с **ВИСОКА** оценка по скалата на Съвета по медицинска наука.

1.22. Договор № 4/2006 г. на МУ – София

НАУЧНО НАПРАВЛЕНИЕ: Биохимия. Метаболизъм

ТЕМА НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ПРОЕКТ: Механизми за повлияване на МАП киназната активност в първични клетки от млечна жлеза на заек

ПЕРИОД НА ФИНАНСОВА ПОДКРЕПА: 2006 г.

ВОДЕЩ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ: д-р Ваньо Иванов Митев, дм, дбн, професор по биохимия

ЧЛЕНОВЕ НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ЕКИП:

- Екатерина Маринова Николова, магистър по биология, докторант, Катедра по Химия и Биохимия, МФ, МУ – София.

АДРЕС ЗА КОНТАКТИ: Катедра по Химия и Биохимия. Медицински Факултет. Медицински Университет, ул. Зраве 2, 1431 София; Тел: +359 2 9172 692

БАЗОВА ОРГАНИЗАЦИЯ: Деканат на МФ

РЕЗУЛТАТИ:

Прилагането на различни протеин киназни инхибитори води до различни ефекти върху активността на митоген активираната протеин киназа (МАРК). 10 минутната пролактинова стимулация на МАПК активността се възпрепятства от инхибитора на фосфатидил инозитол 3 киназата (PI3K), wortmannin, което предполага участие на PI3K-зависим път в пролактиновата регулацията на МАРК активирането. С изключение на РКС инхибитора, G6983, дългото (40 часа) третиране с пролактин в присъствие на различни протеин киназни инхибитори предизвиква съществено тирозиново фосфорилиране на МАРК в първични клетки от млечна жлеза на заек. Ефектите от инхибиторите може да се обясни с инхибиране на експресията на МАРК – фосфатазите. От получените резултати могат да се направят два съществени извода: 1) Пролактин-стимулираното активиране на активността на МАРК в първични клетки от млечна жлеза на заек се медира от PI3K и частично от JAK2 киназата. 2) експресията на МАРК-фосфатазите зависи от РКС μ /PKD-, PI3K-, CaMK-, PKA-, Src- и JAK2- киназите.

НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ:

- Nikolova E., et al. *The effect of chemical blockade of different signal transduction pathways on MAP kinase tyrosine phosphorylation in rabbit mammary cells*. Proceeding of the Bulgarian Academy of Sciences, **in press**.

Научният отчет е приет с **ВИСОКА** оценка по скалата на Съвета по медицинска наука.

1.23. Договор № 5/2006 г. на МУ – София

НАУЧНО НАПРАВЛЕНИЕ: Биохимия. Метаболизъм

ТЕМА НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ПРОЕКТ: Проучване влиянието на различни протеинкиназни инхибитори върху експресията на MAP Киназните фосфатази - MKP-1, 2 и 3 в автономно пролифериращи епидермални кератиноцити

ПЕРИОД НА ФИНАНСОВА ПОДКРЕПА: 2006 г.

ВОДЕЩ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ: Биляна Георгиева Георгиева, дб

ЧЛЕНОВЕ НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ЕКИП:

- Петя Василева Иванова, доктор по стоматология, Катедра по Химия и Биохимия, МФ;
- Антония Руменова Исаева, магистър по биология, Катедра по Химия и Биохимия, МФ;
- Любка Гавраилова Стоянова-Митева, доктор по медицина, Катедра по Дерматология и Венерология.

АДРЕС ЗА КОНТАКТИ: Катедра по Химия и Биохимия, МФ, Медицински университет – София, ул. Здраве 2; Телефони: дом. - +359 2 928 64 52, служ. - +359 2 9172 561, мобилен - +359 887 967 177; e-mail: gueorguievab@yahoo.com

БАЗОВА ОРГАНИЗАЦИЯ: Катедра по Химия и Биохимия, МФ, Медицински университет – София

РЕЗУЛТАТИ:

Известно е, че EGF стимулира ERK1/2 в човешки кератиноцити по РКС-зависим път. Стимулирането на епидермални кератиноцити с EGF индуцира бифазно активиране (фосфорилиране) на ERK1/2 и експресия на MKP1, с кинетика близка до тази на активираните ERK1/2.

Трансфекцията на антисенс олигонуклеотиди за РКС α , ϵ и μ (PKD1) в субконфлуентни кератиноцитни култури, доведе до инхибиране на Тимидиновото инкорпориране (кератиноцитната пролиферация) и до значително ERK1/2 фосфорилиране, без промяна в експресията на ERK1/2 и MKP1 в пробите. От друга страна чрез имуноблот беше установено, че експресията и активността на ERK1/2 се увеличават значително при достигане на конфлуентност на кератиноцитните култури.

Едно вероятно обяснение на получените от нас резултати е, че подобно на cyclin D1, експресията на MKP1 е ERK1/2 зависима, и индукцията ѝ зависи от силата и продължителността на ERK1/2 активността. Получените резултати ни дават основание да предположим, че ERK1/2 киназите участват не само в процесите, регулиращи кератиноцитната пролиферация, но и вероятно в регулацията на кератиноцитната диференциация. Друг важен извод, който може да се направи от получените резултати е че експресията на ERK1/2 не е конститутивна, а подлежи на регулация в този клетъчен тип.

Научният отчет е приет с **ДОБРА** оценка по скалата на Съвета по медицинска наука.

1.24. Договор № 7/2006 г. на МУ – София

НАУЧНО НАПРАВЛЕНИЕ: Биохимия. Метаболизъм

ТЕМА НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ПРОЕКТ: Дизайн и синтез на хромогенни и флуорогенни субстрати на база 2-аминоакридон за не каспазни протеинази участващи в апоптозата

ПЕРИОД НА ФИНАНСОВА ПОДДРЕПА: 2006 г.

ВОДЕЩ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ: Валентин Стойчев Лозанов

ЧЛЕНОВЕ НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ЕКИП:

- Стефан Светозаров Петров, асистент, Катедра по Химия и Биохимия;
- Алексей Алексеев, Доктор, гл. асистент, Катедра по Химия и Биохимия;
- Людмила Владимировна Матева, докторант, Катедра по Химия и Биохимия.

АДРЕС ЗА КОНТАКТИ: Катедра по Химия и Биохимия, Медицински факултет, ул. Здраве 2, 1431 София, Сл. тел.: +359 2 9171 592; e-mail: lozanov@medfac.acad.bg

БАЗОВА ОРГАНИЗАЦИЯ: Медицински факултет, Катедра по Химия и Биохимия

РЕЗУЛТАТИ:

Нов тип пептидни флуорогенни субстрати за катепсин Б бяха разработени. При тези субстрати като флуорогенен маркер се използва 2-аминоакридон. Тъй като новосинтезираните пептидни субстрати притежават специфична и значително по-интензивна флуоресценция от самият флуорофор, бе предложен и изследван нов модел за изучаване на протеази при който мярка за ензимната активност е намалението на флуоресцентният сигнал на изследваната проба. Този модел има редица предимства пред традиционно използваният при който мярка за ензимната активност е нарастване на флуоресценцията на хидролизираният(освободен) флуорофор. Новите субстрати бяха разработени след био-компютерно моделиране на взаимодействията ензим-субстрат. Кинетичните параметри на тези субстрати са в процес на определяне. Практическата използваемост на новите субстрати и модел бе проверена при клечни лизати и проби плазма.

Научният отчет е приет с **НЕЗАДОВОЛИТЕЛНА** оценка по скалата на Съвета по медицинска наука.

1.25. Договор № 27/2006 г. на МУ – София

НАУЧНО НАПРАВЛЕНИЕ: Биохимия. Метаболизъм. Фармакология и токсикология. БАВ и лекарства

ТЕМА НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ПРОЕКТ: Проучване влиянието на медния хелатор тетратиомолибдат върху оксидативните увреждания при експериментален диабет

ПЕРИОД НА ФИНАНСОВА ПОДДРЕПА: 2006 г.

ВОДЕЩ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ: Д-р Милка Милчева Милева, доктор по фармакология

ЧЛЕНОВЕ НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ЕКИП:

- Ст.н.с. II ст., д-р Маргарита Димитрова Апостолова – Лаборатория по медико-биологични изследвания, Институт по молекулярна биология, Българска Академия на Науките;
- Доц. д-р Геновева Антонова Златева - Катедра по Физика и биофизика, МУ – София;
- Д-р Светла Ангелова Митева - Катедра по Физика и биофизика, МУ – София;

- Ралица Иванова Тодорова, Лаборатория по медико- биологични изследвания, И-т по молекулярна биология, Българска академия на науките;
- Ангел Николов, МУ - София;
- Д-р Геновева Златева, доцент в Медицинския факултет на СУ.
- За успешната работа по проекта принос има и г-ца Владимира Василиева, която изработи и защити дипломната си работа с материали по проекта.

АДРЕС ЗА КОНТАКТИ: Д-р Милка Милчева Милева, ул. Здраве 2; Телефони: +359 2 9172 585; +359 2 943 71 60; +359 899 15 11 69

БАЗОВА ОРГАНИЗАЦИЯ: Катедра по Физика и биофизика, Медицински университет, Медицински деканат – София

РЕЗУЛТАТИ:

Стрептозотоцин-индуцираният диабет при мишки повишава съдържанието на маркерите на оксидативния стрес в черен дроб и панкреас на 24-ия час, 5-ия и 30-ия ден след индуцирането. Тетратиомолибдат редуцира оксидативните увреждания, като тенденцията е най-добре изразена на 30-ия ден в черен дроб, панкреас и бъбреци на експерименталните животни. Увеличена хетерогенна експресия на металотионеините се наблюдава в екзокринната част на панкреаса и по-слабо изразена в Лангерхансовите острови, а в черния дроб и бъбреците – експресията е хомогенно изразена. И при трите органа има експресия на металотионеини в клетъчните ядра. Най-силно изразено е имунохистохимичното оцветяване при животните, третирани със СТЗ и при тези, приемали СТЗ и ТТМ. Експресията на SOD1 в черния дроб е най-добре изразена в групите СТЗ и СТЗ+ТТМ, и е локализирана в периферното клетъчно пространство, при панкреаса е в Лангерхансовите острови и по-слабо в екзокринната част. В бъбреците най-силната експресия е в контролите, а най-слаба е при животните, приемали СТЗ+ТТМ.

Преживяемостта на ендотелните клетки при третирането с ТТМ, се понижава чувствително на 72-ия час. Ефектът е дозозависим в концентрационния диапазон на хелатора 10 – 500 μ M. Прилагането на ТТМ в клетъчния модел на диабет понижава преживяемостта на ендотелните клетки и експресията на SOD1.

НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ:

Статии, излезли от печат:

- Милева М., Ганчева К., Златева Г., Митева С., Апостолова М. *Антиоксидантни и антиангегенезни свойства на тетратиомолибдата в моделни системи*. Науката в условията на глобализация през XXI век, Том IV, pp 158 – 163;
- Защитена дипломна работа на тема: „Влияние на медни хелатори върху развитието на експериментален диабет в моделни системи”. Дипломант Владимира Василиева, научни ръководители ст.н.с Маргатира Апостолова и д-р Милка Милева.

НАУЧНИ ПРОЯВИ:

Списък на участията в симпозиуми и отпечатани резюмета:

- Милева М., Ганчева К., Златева Г., Митева С., Апостолова М. *Антиоксидантни свойства на тетратиомолибдата като меден хелатор в някои моделни системи in vitro*. Международна научна конференция “Науката в условията на глобализация през XXI век”, посветена на 45 години от основаването на Съюза на учените в Стара Загора, 1-2 юни 2006;

- Mileva, M., Vassilieva V., Zlateva G., Apostolova M. *Antioxidant properties of neocuproine and tetrathiomolibdate in model systems*. 20th Balcan Medical Week, September 28-30, Varna, Bulgaria;
- Василиева В., Милева М., Апостолова М.. *Влияние на медните хелатори наocupроин, батocupроин и тетратиомолибдат върху развитието на ендотелна дисфункция в моделни системи*. Тракийски университет, Първа научна конференция за докторанти и студенти с международно участие, 10 – 12 ноември 2006, Стара Загора.

Научният отчет е приет с **НЕЗАДОВОЛИТЕЛНА** оценка по скалата на Съвета по медицинска наука.

1.26. Договор № 57/2007 г. на МУ – София

НАУЧНО НАПРАВЛЕНИЕ: Метаболизъм. Инфекции. Микробиология. Фармакология и токсикология. БАВ и лекарства

ТЕМА НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ПРОЕКТ: Проучване действието на оселтамивир при експериментален модел на грипна вирусна инфекция тип А

ПЕРИОД НА ФИНАНСОВА ПОДКРЕПА: 2007 г.

ВОДЕЩ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ: Милка Милчева Милева, доктор по фармакология

ЧЛЕНОВЕ НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ЕКИП:

- Геновева Антонова Златева, доктор по физика, главен асистент; Катедра по Физика и биофизика, МД, МУ – София;
- Светла Ангелова Митева, доктор по физикохимия, асистент; Катедра по Физика и биофизика, МД, МУ – София;
- Чл.-кор. проф. д-р Ангел Симеонов Гълъбов, дб, дмн; професор по вирусология, член-кореспондент на БАН, директор, Институт по Микробиология “Ст. Ангелов” – БАН;
- Лора Симеонова Симеонова, н.с.Шст.; Институт по Микробиология “Ст. Ангелов” – БАН.

АДРЕС ЗА КОНТАКТИ: ул. Здраве 2, Катедра по Физика и биофизика, МД, МФ; Тел.: +359 2 9172-585

БАЗОВА ОРГАНИЗАЦИЯ: Катедра по Физика и биофизика, МД, МФ

РЕЗУЛТАТИ:

В настоящата работа е изследван ефектът на оселтамивир върху оксидативните увреждания в бял и черен дроб и кръвна плазма на инфектирани с грипен вирус мишки. Като маркери на оксидативния стрес ние използвахме два приодукта на липидната пероксидация – малондиалдехид и флуоресцентни липофусцин-подобни продукти на 5-я и 7-я ден след вирусната инокулация.

Резултатите показват, че грипната инфекция тип А/Aichi/2/68 (H3N2) се съпровожда от значително нарастване на ендогенните продукти на липидната пероксидация и развиване на оксидативен стрес. Ние установяваме, че прилагането на оселтамивир по терапевтичната схема има протективен ефект срещу оксидативните увреждания в черен и бял дроб, както и кръвна плазма на 5-я и 7-я ден след инокулацията.

С цел проследяване на механизмите на оселтамивир да повлиява оксидативните увреждания, бяха проведени експерименти в някои моделни системи. Способността на лекарството да взаимодейства със супероксидните анион-радикали беше проверена системата ксантин-ксантинооксидаза за генериране на супероксид. Нивото на супероксида беше проследено спектрофотометрично, чрез NBT-test, а резултатите бяха представени като спектрофотометричен скевинджинг-индекс (SpSI). Антиоксидантните свойства бяха изследвани и в система от яйчени липозоми чрез индукция на липидната пероксидация с Fe^{2+} и (Fe^{2+} - EDTA) по количеството на TBARS, а резултатите представихме като TBARS – скевинджинг индекс.

Резултатите показват, че оселтамивир не проявява супероксид-скевинджерни свойства, не повлиява Fe^{2+} и (Fe^{2+} - EDTA) – индуцираната липидна пероксидация липозоми в концентрационния диапазон 10 mM - 0.01 mM. Механизмите, по които оселтамивир повлиява оксидативните увреждания в хода на грипната инфекция вероятно се дължат на неговите специфични антивирусни свойства.

НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ:

- Mileva M., Simeonova L., Genova G., Galabov A. *Антиоксидантни свойства на оселтамивир в моделни системи in vitro*. Trakia Journal of Science, in press.

НАУЧНИ ПРОЯВИ:

Доклади, изнесени на научни мероприятия:

- Милева М., Симеонова Л., Генова Г., Гълъбов А. *Антиоксидантни свойства на оселтамивир в моделни системи in vitro*. Юбилейна Научна Конференция на Медицински Факултет, Тракийски Университет, 27-29 септември 2007, Ст. Загора;
- Милева М., Симеонова Л., Гълъбов А. *Влияние на тамифлу върху оксидативните увреждания при експериментален модел на грипна вирусна инфекция*. Тракийски Университет, Стара Загора, Международна академия „Многостранна интегрирана личност“, Антимикробни и противопаразитни средства в хуманната и ветеринарната медицина. Лекарствена резистентност. 8-10 ноември 2007, Ст. Загора, България;
- Mileva M., Traikov L., Galabov A., Simeonova L., Genova G. *Oseltamivir as a modulator of oxidative damages in lung of influenza virus infected mice and in some model systems*. In: Program of Second Congress of Virology (Days of Virology in Bulgaria) with International Participation, May 28-31, 2008, Sofia, p. 109;
- Simeonova L., Galabov A., Genova G. *In vivo synergistic combination effect of rimantadine and oseltamivir against influenza A(H3N4) is manifested in several dose ratios*. Program and Abstracts of the Twenty-First International Conference on Antiviral Research (ICAR), Montreal, Quebec, Canada, April 13-17, 2008, Antiviral research, V 78, (2) p A19.

Impact factor: 2.483

Постери, представени на научни събития:

- Mileva M., Galabov A. *Antioxidant properties of oseltamivir – a specific NA inhibitor of influenza virus infection type A in some model systems*. Abstracts book, p. 106, 5-th Balkan Congress for Microbiology, 24-27 October 2007, Budva, Montenegro;
- Mileva M., Galabov A., Simeonova L., Genova G. *Antioxidant properties of oseltamivir – a specific NA inhibitor of influenza virus infection type A in influenza virus infected mice and in some model systems*. Program and Abstracts of the Twenty-First International Conference on

Antiviral Research (ICAR), Montreal, Quebec, Canada, April 13-17, 2008, Antiviral research, V 78, (2) p. A60.

Impact factor: 2.483

Научният отчет е приет с **ДОБРА** оценка по скалата на Съвета по медицинска наука.

1.27. Договор № 20/2007 г. на МУ – София

НАУЧНО НАПРАВЛЕНИЕ: Биохимия. Метаболизъм

ТЕМА НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ПРОЕКТ: Изясняване ролята на Протеин Киназа С μ / PKD1 в процесът на пролиферация на човешки епидермални кератиноцити

ПЕРИОД НА ФИНАНСОВА ПОДКРЕПА: 2007 г.

ВОДЕЩ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ: Д-р Петя Василева Иванова

ЧЛЕНОВЕ НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ЕКИП:

- Проф. д-р Ваньо Иванов Митев, дм, дбн; Катедра по Химия и биохимия, МФ;
- Екатерина Маринова Николова, дб; Катедра по Химия и биохимия, МФ;
- Ганка Нестерова Атанасова, дб; Катедра по Химия и биохимия, МФ.

АДРЕС ЗА КОНТАКТИ: Катедра по Химия и Биохимия, МФ, Медицински университет – София, ул. Здраве 2; Мобилен тел: +359 888 932 774, e-mail: pivanova@medfac.acad.bg

БАЗОВА ОРГАНИЗАЦИЯ: МФ, Медицински университет – София, Катедра по Химия и Биохимия

РЕЗУЛТАТИ:

Субконфлуентни нормални човешки кератиноцитни култури проявяват автономна (автокринна) пролиферация и експресират специфични маркери на кератиноцитната пролиферация K5 (кератин 5) и K14 (кератин 14). Чрез използването на този модел бяха установени ефектите от затишаването на ПКД1 (Протеин Киназа Д1) върху активирането на кератиноцитната диференциация. За специфичното инхибиране експресията на ПКД1 бяха използвани миРНК (малки инхибиторни РНКи) и промяната в нивата на мРНКи на различни кератиноцитни маркери - K14 и PCNA (маркери на базалните пролифериращи кератиноцити), инволукрин и K10 (ранни диференционни маркери) бяха установени. Транзиторната трансфекция на миРНК за ПКД1 в културирани кератиноцити доведе до редукция в мРНК нивата на ПКД1, промяна в клетъчният фенотип и инициране на кератиноцитната диференциация, установено чрез повишената експресия на мРНКи на инволукрин и K10. Не бяха установени промени в мРНК нива на K14, но експресията на PCNA мРНК беше значително понижена. В настоящото изследване за първи път установихме, че ПКД1 се експресира в субконфлуентни нормални човешки кератиноцити, въпреки много ниските си мРНК нива, мРНК нивата на ПКД1 са 8 пъти по-ниски от същите установени в hTert кератиноцити. Установените ефекти от затишаването на ПКД1 предполагат антидиференцираща роля на киназата в човешки епидермални кератиноцити, за разлика от пролифериращата ѝ роля в човешки hTert кератиноцити. Получените резултати ни дадоха основание да направим извода, че съществуват разлики в трансдукционните пътища свързани с участието на ПКД1 в човешки първични кератиноцитни култури и в обезсмъртените hTert човешки кератиноцити.

НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ:

- Ivanova P., Atanasova G., Poumay Y., Mitev V. *Knockdown of PKD1 in normal human epidermal keratinocytes increases mRNA expression of keratin 10 and involucrin: early markers of keratinocyte differentiation*. Arch Dermatol Res. (2008) 300:139–145.

Научният отчет е приет с **ОТЛИЧНА** оценка по скалата на Съвета по медицинска наука.

1.28. Договор № 39/2007 г. на МУ – София

НАУЧНО НАПРАВЛЕНИЕ: Стерилитет (Контрацепция). Аборт

ТЕМА НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ПРОЕКТ: Микроделеции на У хромозомата при идиопатична азооспермия и остра олигоспермия – пилотно изследване чрез ДНК микрочипове

ПЕРИОД НА ФИНАНСОВА ПОДКРЕПА: 2007 г.

ВОДЕЩ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ: Боряна Михайлова Захариева, доктор, старши асистент

ЧЛЕНОВЕ НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ЕКИП:

- Вера Илиева Дамянова, главен асистент; Катедра по Медицинска биология;
- Иванка Исталианова Димова, доктор, главен асистент; Катедра по Медицинска генетика;
- Аделина Горанова Йосифова, биолог; Катедра по Медицинска генетика;
- Доц. Драга Иванова Тончева, дбн; Катедра по Медицинска генетика;
- Доц. Илия Цветанов Ватев, доктор; Катедра по Медицинска биология.

АДРЕС ЗА КОНТАКТИ: 1431 София, ул. Здраве 2; Катедра по Медицинска генетика; Тел.: +359 2 952 03 57

БАЗОВА ОРГАНИЗАЦИЯ: Катедра по Медицинска генетика

РЕЗУЛТАТИ:

Спермено-хромозомната анеуплоидия е повишена при много видове инфертилитет и оказва въздействие върху изхода от лечението на инфертилитета. Сравнителната геномна хибридизация (CGH) върху микрочипове е най-съвременната техника за изследване на анеуплоидия на гамети, защото дава възможност за паралелна оценка на всички хромозоми и притежава много висока резолюция. Ние анализирахме геномните дисбаланси в спермални проби на 7 мъже с идиопатична азооспермия, чрез CGH с микрочипове, покриващи целия геном. Установихме микроаберации при всички изследвани пациенти, като броят на промените беше 1 - 3 на проба. В аберациите имаше 2 - 16 засегнати клонове, даващи отражение върху размера на изменените участъци от 0,5 - 16 Mb. При един пациент се установи пълна форма на дизомия X в спермалните клетки, съчетана с делеция на почти цялата хромозома У с изключение на SRУ района в късото рамо. Данните показват, че Y- микроаберациите са най-честите аберации, потвърждавайки важната роля на гените, локализирани върху У-хромозомата, за нормалната сперматогенеза и зреенето на сперматозоидите. В допълнение бяха установени субтеломерни делеции, асоциирани с известни синдроми, както и полиморфизми в броя копия. Нашите резултати демонстрират силата на метода в изясняване на генетичната и епигенетична роля на спермата за ранната ембриогенеза. Това е една обещаваща област на научни изследвания със сериозно клинично приложение.

НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ:

- Dimova I., Damyanova V., Nesheva D., Hadjidekova S., Vatev I., Stanislavov R., Nikolova V., Toncheva D. *Array CGH analysis of germ cells DNA copy number variations in infertile men with idiopathic azoospermia* (submitted) .

Научният отчет е приет с **ДОБРА** оценка по скалата на Съвета по медицинска наука.

1.29. Договор № 10/2007 г. на МУ – София

НАУЧНО НАПРАВЛЕНИЕ: Сърдечно-съдова система

ТЕМА НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ПРОЕКТ: Хистоморфологични промени в аортата на нормотензивни и спонтанно хипертензивни плъхове при липофундин-индуциран модел на атеросклероза

ПЕРИОД НА ФИНАНСОВА ПОДДРЕПА: 2007 г.

ВОДЕЩ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ: Д-р Лазар Желев Славов, старши асистент

ЧЛЕНОВЕ НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ЕКИП:

- Д-р Лазар Желев Славов, старши асистент; Катедра по Анатомия, хистология и ембриология, Медицински факултет, Медицински университет – София;
- Д-р Катерина Димитрова Симеонова, главен асистент; Катедра по Фармакология и токсикология, Медицински факултет, Медицински университет – София;
- Петя Павлова Маркова, биолог; Катедра по Физиология, Медицински факултет, Медицински университет – София;
- Галина Тотева Добревска, биолог; Катедра по фармакология и токсикология, Медицински факултет, Медицински университет – София;
- Доц. д-р Иван Тодоров Ламбев, дм; Катедра по Фармакология и токсикология, Медицински факултет, Медицински университет – София;
- Доц. д-р Лъчезар Колев Сурчев, дмн; Катедра по Анатомия, хистология и ембриология, Медицински факултет, Медицински университет – София.

АДРЕС ЗА КОНТАКТИ: Катедра по Анатомия, хистология и ембриология; МУ – София, 1431 София, ул. Здраве 2; сл. тел: +359 2 9172 636; моб. тел. +359 897 87 27 51

БАЗОВА ОРГАНИЗАЦИЯ: Медицински факултет, Катедра по анатомия, хистология и ембриология

РЕЗУЛТАТИ:

В настоящата работа бяха изследвани хистоморфологичните промени в аортната интима при нормотензивни (Wistar) и спонтанно хипертензивни плъхове (SHR) след хронично интравенозно (10 дни) и перорално (30 дни) третиране с липидната емулсия Lipofundin (20%). Пероралното приложение на липофундин предизвика слаба клетъчна реакция на ендотела. Отчетливи морфологични ендотелни нарушения бяха установени след интравенозно въвеждане на липофундин. Основните находки по ендотела на нормотензивните животни беше изобилието от разпръснати или събрани на групи мононуклеарни клетки и по-рядко наличието на извънклетъчни и вътреклетъчни липидни натрупвания. При хипертензивните плъхове бяха наблюдавани увеличен брой мононуклеарни клетки, прикрепени към ендотела, както и разположени в различни посоки снопове от подлежащи гладкомускулни клетки. Резултатите от този проект помогнаха за тестване на възможностите на нашата методиката за „лицеви” препарати, с помощта на която на един и същ

препарат може ясно да се представя морфологията на ендотелните клетки, да се визуализират мононуклеарни клетки, прикрепени към ендотела, както и да се наблюдават извънклетъчни и вътреклетъчни липидни натрупвания.

НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ:

- Jelev L., Surchev L. *A technique for observation of the en face morphology of the endothelium.* Comptes rendus de l'Académie bulgare des Sciences 60, 2007, 201-204;
- Jelev L., Surchev L. *A novel simple technique for en face endothelial observations using water-soluble media – “thinned-wall” preparations.* Journal of Anatomy 212, 2008, 192-197.

НАУЧНИ ПРОЯВИ:

- Jelev L., Simeonova K., Lambev I., Surchev L. *Reaction of the rat aorta endothelium after Lipofundin administration studied en face.* XVIII National Congress of the Bulgarian Anatomical Society, Stara Zagora 1-3 June 2007. The Trakia Journal of Sciences 5 (1), Supplement 2, p. 11;
- Jelev L., Simeonova K., Dobrevska G., Lambev I., Surchev L. *Rat aorta endothelium changes after intravenous or intraperitoneal Lipofundin administration studied en face.* 24. Arbeitstagung der Anatomischen Gesellschaft in Würzburg, 26-28. 09. 2007. (Abstractbook in press).

Научният отчет е приет с **ВИСОКА** оценка по скалата на Съвета по медицинска наука.

1.30. Договор № 42/2007 г. на МУ – София

НАУЧНО НАПРАВЛЕНИЕ: Гастроинтестинален тракт

ТЕМА НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ПРОЕКТ: Промени на цитоскелета на епителните клетки на стомашната лигавица в резултат на взаимодействието с *Helicobacter pylori*

ПЕРИОД НА ФИНАНСОВА ПОДКРЕПА: 2007 г.

ВОДЕЩ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ: Доц. д-р Зоя Ангелова Спасова, дм

ЧЛЕНОВЕ НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ЕКИП:

- Д-р Васил Дончев Дончев, дм, доцент; МФ – София; Катедра по Анатомия, хистология и ембриология;
- Доц. д-р Людмила Боянова Георгиева, дм; МФ – София; Катедра по Микробиология;
- Д-р Лина Георгиева Малинова, старши асистент; МФ – София; Катедра по Анатомия, хистология и ембриология.

АДРЕС ЗА КОНТАКТИ: УМБАЛ „Св. Иван Рилски“; Клиника по Гастроентерология; бул. Акад. Иван Гешов 15; 1431 София; Телефони: домашен +359 2 856 37 25; Мобилен +359 898 248 017; e-mail: zoya_spassova@hotmail.com

БАЗОВА ОРГАНИЗАЦИЯ: МФ – София; Катедра по Вътрешни болести; УМБАЛ “Св. Иван Рилски”, Клиника по Гастроентерология; бул. Акад. Иван Гешов 15; 1431 София

РЕЗУЛТАТИ:

Инфекция с *Helicobacter pylori* установихме при 19 от изследваните 25 лица. При останалите 6 болни не открихме бактерии.

При наблюдение на срезите чрез ЕМ установихме, че епителът на стомашната лигавица формира подобни на микровили протрузии по повърхността. В процеса на приближаване на бактерия към епителни клетки за взаимодействие със стомашната лигавица и образуване на контакт тези протрузии първи доближават бактерия прилепват към него, като постепенно намаляват своята височина и в крайна сметка изчезват.

При индивиди неинфектирани с *Helicobacter pylori*, установяваме натрупване реакционен продукт непосредствено под плазмалемата на епителната клетка. Сходни промени наблюдавахме и в отделни участъците от проби на болни с доказана с културелен метод и БУТ инфекция където бактерия не се откриваше.

Наред с натрупване на електронно плътен реакционен продукт непосредствено под плазмалемата на епителната клетка, струпване на продукта откривахме и в описаните по-горе протрузии.

В местата, където бактериалната клетка осъществяваше контакт и прилепваше до епителната клетка на стомашната лигавица, електронно плътния реакционен продукт бе оскъден. В някои случаи мястото на контакт на епителната клетка с бактерия се представяше електронно – плътно, но по-хомогенно, без видими белези на вътрешна структура. Не откривахме промени в по-дълбоките части на клетката, или съседни на контакта участъци.

НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ:

- Спасова З., Дончев В., Боянова Л., Малинова Л. *Промени на цитоскелета на епителните клетки на стомашната лигавица в резултат на взаимодействието с Helicobacter pylori*. УМБАЛ “Св. Иван Рилски”, Клиника по гастроентерология; Катедра по микробиология; Катедра по Анатомия; Медицински Университет – София. (Под печат).

Научният отчет е приет с **ВИСОКА** оценка по скалата на Съвета по медицинска наука.

1.31. Споразумение № 1/2006 г. по Договор № 4/2004 г. на МУ – София

НАУЧНО НАПРАВЛЕНИЕ: Бъбреци и уринарен тракт. Сърдечно-съдова система

ТЕМА НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ПРОЕКТ: Значение на взаимодействието между бъбречните нерви, ендотелините и азотния оксид в регулацията на бъбречната функция и вариациите на артериалното налягане и сърдечната честота у спонтанно-хипертензивни плъхове

ПЕРИОД НА ФИНАНСОВА ПОДКРЕПА: 2006 г.

ВОДЕЩ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ: Петя Павлова Маркова

ЧЛЕНОВЕ НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ЕКИП:

- Веселина Кирилова Вучидолова – биохимик, Катедра по Физиология;
- Лилия Димитрова Софийска – химик, Катедра по Физиология;
- Иван Константинов Чакалов – студент IV курс – медицина, кръжочник в Катедра по Физиология.

АДРЕС ЗА КОНТАКТИ: 1431 София, ул. Г. Софийски 1, МУ – София, Медицински Факултет, Катедра по Физиология

БАЗОВА ОРГАНИЗАЦИЯ: Деканат на МФ, Катедра по Физиология

РЕЗУЛТАТИ:

Експериментите бяха проведени на будни нормотензивни плъхове Wistar (W) и спонтанно-хипертензивни плъхове (SHR) с интактни бъбречни нерви и 7 дни след двустранна бъбречна денервация (BRD). Бяха изследвани ефектите на NO синтазно инхибиране (NOSI), чрез 10 mg/kg L-NAME и едновременно NOSI и неселективна ET_A/ET_B рецепторна блокада (Bosentan, 10 mg/kg) върху бъбречната екскреторна функция (REF) и вариациите на артериалното налягане (BPV) и сърдечната честота (HRV). BRD отмени ефектите на L-NAME върху REF у Wistar, но не ги повлия у SHR. Участието на ендогенните ендотелини в промените на REF по време на NOSI е намалено у SHR. У SHR бъбречните нерви взаимодействат с NO в поддържането на плазмената ренинова активност (PRA). Ендогенните ендотелини самостоятелно или заедно с NO и бъбречните нерви нямат съществена роля в регулацията на PRA у SHR. Хипертензивният ефект на NOSI не зависи от бъбречните нерви, но у SHR се опосредства от ендогенните ендотелини. Бъбречните нерви и NO взаимодействат в регулацията на BPV, HRV и барорефлексната чувствителност у SHR. Бъбречните нерви имат важна роля за формирането на вариациите на сърдечната честота и симпатико-вагусовия баланс у SHR по време на NOSI и ET_A/ET_B рецепторна блокада.

НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ:

- Girchev R., Markova P. and Vuchidolova V. *Renal effects of acute nitric oxide and ET(A)/ET(B) receptor inhibition in conscious spontaneously hypertensive rats*. Acta Physiol Hung., 93, 2006, No 1, 61-70;
- Girchev R., P. Markova and V.Vuchidolova. *Influence of renal denervation on renal effects of acute nitric oxide and ETA/ETB receptor inhibition in conscious normotensive rats*. J Physiol Pharmacol., 57, 2006, No 1, 17-27;
- Girchev R., Markova P. *Renal nerves participation in the effects of nitric oxide and ET(A)/ET(B) receptor inhibition in spontaneously hypertensive rats*. Physiol Res. 56, 2007, No 1, 25-35;
- Markova P. et al. *Effect of renal nerves and nitric oxide on plasma renin in spontaneously hypertensive rats*. Trakia Journal of Sciences, 4, 2006, No 3;
- Markova P., et al. *Role of endogenous endothelins in the regulation of plasma renin activity by nitric oxide and renal nerves in spontaneously hypertensive rats*. Acta Medica Bulgarica - in press.

НАУЧНИ ПРОЯВИ:

- Chakalov I., et al. *Plasma renin activity after bilateral renal denervation and nitric oxide synthase inhibition in spontaneously hypertensive rats*. First Scientific Conference for Student and PhD, 10-12.11.2006, St. Zagora, Bulgaria;
- Markova P. *Inter-beat interval variability in spontaneous hypertensive rats after nitric oxide and endothelin A/B receptor inhibition*. 29th Balkan Medical Week, 28-30.09.2006, Varna, Bulgaria, 99-100;
- Chakalov I. *Urinary calcium, copper and phosphate excretion after bilateral renal denervation and nitric oxide synthase inhibition in spontaneously hypertensive rats*. Submitted for participation in VI International conference of medical sciences for students and young doctors, 10-13.05.2007, Sofia, Bulgaria.

Научният отчет е приет с **ОТЛИЧНА** оценка по скалата на Съвета по медицинска наука.

1.32. Договор № 1/2007 г. на МУ – София

НАУЧНО НАПРАВЛЕНИЕ: Болка. ЦНС. Невронауки и поведение. Фармакология и токсикология

ТЕМА НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ПРОЕКТ: Невропатична алодиния и възпалителна хипералгезия: роля на половите стероидни хормони (17 β -estradiol и testosterone) и пола

ПЕРИОД НА ФИНАНСОВА ПОДДРЕПА: 2007 г.

ВОДЕЩ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ: Проф. Мила Василева Власковска, дмн

ЧЛЕНОВЕ НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ЕКИП:

- Славина Кирилова Сурчева, дм, главен асистент; Катедра фармакология, МФ, МУ – София;
- Николай Светославов Янев, докторант; МУ;
- Павел Тончев Краевски, докторант; Институт по невробиология, БАН;
- Милка Аспарухова Нашар, н.с. I ст.; Институт по невробиология, БАН;
- Доц. Лъчезар Колев Сурчев, Катедра по Анатомия, МФ, МУ;
- Милко Милев, студент IV к.; МФ;
- Ивайла Узунова, студент III к.; МФ.

АДРЕС ЗА КОНТАКТИ: Катедра по Фармакология и Токсикология, Медицински Факултет – София; ул. Здраве 2, 1431 София; Телефони – домашен: +359 2 986 07 29, служебен: +359 2 951 56 87; мобилен: +359 2 888 443 357

БАЗОВА ОРГАНИЗАЦИЯ: Катедра по Фармакология, Медицински Факултет – София

РЕЗУЛТАТИ:

Използвани бяха мъжки и женски бели плъхове, порода Wistar с тегло 200 -220 g. Три седмици след кастрирането се индуцира невропатична болка у плъховете чрез хронична констриктивна увреда на n.ichiadicus (CCI). За извършване на изследванията животните бяха разпределени в групи както следва: (1). мъжки, гонадоинтактни плъхове; (2) мъжки, кастрирани плъхове; (3) мъжки, кастрирани и третирани с тестостерон 25 mg/kg s.c. (Омнадрен 250) в 5 апликации през интервал от 4 дни; (4) женски, овариектомирани плъхове; (5) женски, овариектомирани и третирани с 17 β -estradiol (Sigma), 0,5 mg/kg s.c. в 11 апликации за 21 дни. Възпалителна хипералгезия бе предизвикана с карагеезан (1% интра плантарно) и плетизмометрично определяне промените в обема на лапите. Промените в ноцицептивните прагове бяха определяни чрез: paw pressure test, incapacitance test, dynamic plantar aesthesiometer – von Frey filament test, hot plate test, heat plantar test.

12-15 дни след CCI животните развиват тактилна алодиния без да се установява разлика в половете. Прага на чувствителност на мъжките кастрирани плъхове е по-нисък от този на некастрираните животни. Овариектомираните женски плъхове са по-чувствителни на механична хипералгезия в сравнение с кастрираните мъжки. При овариектомираните женски плъхове имат по-голяма чувствителност при термична хипералгезия. Установения модулиращ ефект на

гонадалните хормони както при CCI модел така и при възпалителна хипералгезия рефлектират и в морфологични промени. Деструкцията на миелина и засягането на аксоните дистално от лигатурата (при CCI) засяга по-силно кастрираните мъжки в сравнение с овариектомираните женски. Морфологичните промени при двете групи женски плъхове са по-силно изразени в сравнение с полово интактните мъжки животни.

НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ:

- S. Surcheva, Surchev L., Nashar M., Milev M., Kasakov L., Vlaskovska M. *Sex differences in castrated male and female rats in neuropathic pain: behavioural and morphological studies*. Comptes rendus de l'Academie bulgare des Sciences, 9, 61, 2008.

НАУЧНИ ПРОЯВИ:

- Milev M., Surchev N., Surcheva S., Vlaskovska M., Kasakov L. *The role of gender and gonadal hormones on pain sensitivity and analgesia in Wistar rats*. EFIC- European Pain School 2007. Certosa di Pontignano, 17-24.06.2007;
- Milev M, Nashar M., Takova V., Surchev N., Hubenova P., Laleva L. *Effects of estradiol on analgesic drugs actions in the chronic constriction injury model of neuropathic pain in female Wistar rats*. 7th International Congress of Medical Sciences, 8-11 May 2008, Sofia. Abstract book, p. 57;
- Nashar M., Surcheva S., Takova V., Kasakov L., Vlaskovska M. *Female/male differences and sex hormones modulation of neuropathic pain sensitivity*. Четвърта национална конференция за лечение на болката с международно участие. Хисаря, България, 19.06-21.06.2008 г.;
- Surcheva S., Nashar M., Surchev N., Milev M., Kasakov L., Vlaskovska M. *Female/male differences and sex hormones modulation of drug induced analgesia in neuropathic pain*. Четвърта национална конференция за лечение на болката с международно участие. Хисаря, България, 19.06-21.06.2008 г.;
- Surcheva S., Surchev L., Milev M., Yanev N., Kasakov L., Vlaskovska M. *Sex differences in castrated male and female rats in neuropathic pain: behaviour and morphological studies*. 4th national congress of neuroscience. Sofia, Bulgaria, 26-28.09.2008.

Научният отчет е приет с **ВИСОКА** оценка по скалата на Съвета по медицинска наука.

1.33. Договор № 10/2006 г. на МУ – София

НАУЧНО НАПРАВЛЕНИЕ: Инфекции. Микробиология

ТЕМА НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ПРОЕКТ: Молекулярно-генетично типичане на продуциращите широкоспектърни бета-лактамази (ESBL), причинители от семейство Enterobacteriaceae на взривове вътреболнични инфекции в МБАЛ “Царица Йоанна” – София

ПЕРИОД НА ФИНАНСОВА ПОДКРЕПА: 2006 г.

ВОДЕЩ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ: д-р Даниел Валентинов Йорданов

ЧЛЕНОВЕ НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ЕКИП:

- д-р Румяна Донкова Марковска;
- д-р Добринка Кирилова Иванова.

АДРЕС ЗА КОНТАКТИ: Катедра по микробиология, МФ, МУ – София; ул. Здраве 2; 1431 София, телефон – служебен: +359 2 9172 578

БАЗОВА ОРГАНИЗАЦИЯ: Медицински факултет, Катедра по Микробиология, МУ - София

РЕЗУЛТАТИ:

201 ESBL-продуциращи клинични изолати: *K.pneumoniae* (96), *E.coli* (95) and *S.marcescens* (10) бяха изследвани. Определянето и молекулярното охарактеризиране на ESBL-кодиращите гени от SHV и CTX-M фамилиите беше извършено с PCR и PCR-RFLP. RAPD и ARDRA анализите бяха използвани за типичане на различията между микроорганизмите.

При 60 изследвани с PCR за наличие на bla_{SHV} гени изолати *K.pneumoniae* беше установена позитивна амплификация. Данните от PCR-RFLP анализа с *NheI* показаха наличието на точкова мутация в позиция 238 при всички случаи. PCR амплификацията с CTX-M-тип специфични праймери беше позитивна при 90 *E.coli*, 46 *K.pneumoniae* и 10 *S.marcescens*. Както демонстрира PCR-RFLP анализа с *PstI* и *PvuII*, всички CTX-M бета-лактамази принадлежаха към CTX-M-1 групата. Сред подбраните щамове само CTX-M-3 и CTX-M-15 бяха установени от представителите на тази група. 39 RAPD профили бяха получени при *K.pneumoniae*, 18 *E.coli* и 2 *S.marcescens*. Бяха открити случаи на клонална връзка сред щамове от различни отделения. Общо 136 клинични изолати бяха изследвани с ARDRA анализ с *AluI*. 8 ARDRA профили бяха открити при *E.coli*, 26 - *K.pneumoniae* и 1 - *S.marcescens*.

Молекулярното типичане разкри, че разпространението на епидемични и ендемични ESBL-продуциращи изолати, вероятно се дължи на едновременно дисеминиране на няколко основни клона, въпреки че важна роля играе и пренасянето на плазмиди на резистентността.

НАУЧНИ ПРОЯВИ:

- Ivanova D., Markovska R., Iordanov D., Mitov I. *Molecular epidemiology of extended-spectrum beta-lactamases-producing organisms of the family Enterobacteriaceae in Sofia, Bulgaria*. 17th ECCMID and 25th ICC, Munich, Germany, 31 March – 3 April 2007.

Научният отчет е приет с **ВИСОКА** оценка по скалата на Съвета по медицинска наука.

1.34. Договор № 13/2006 г. на МУ – София

НАУЧНО НАПРАВЛЕНИЕ СЪГЛАСНО ПРИЛОЖЕНАТА КЛАСИФИКАЦИЯ: Инфекция. Микробиология

ТЕМА НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ПРОЕКТ: Генетични проучвания върху факторите на вирулентността в клинични изолати *Moraxella Catarrhalis*

ПЕРИОД НА ФИНАНСОВА ПОДКРЕПА: 2006 г.

ВОДЕЩ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ: Д-р Райна Цветанова Гергова

ЧЛЕНОВЕ НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ЕКИП:

- Д-р Райна Цветанова Гергова, главен асистент в Катедрата по Микробиология към МФ на МУ – София;
- Д-р Весела Василева Узунова, старши асистент в Катедрата по Микробиология към МФ на МУ – София.

АДРЕСИ ЗА КОНТАКТИ: Катедра по Микробиология, Медицински факултет на Медицински Университет – София, ул. Здраве 2, 1431 София, Телефони: служебен - +359 2 9172 750, +359 2 9172 577, домашен - +359 2 936 52 66, мобилен - +359 887 940 996, e-mail: renigergova@mail.bg, regerg@abv.bg

БАЗОВА ОРГАНИЗАЦИЯ: Медицински факултет на Медицински Университет – София, Катедра по Микробиология, ул. Здраве 2, 1431 София

РЕЗУЛТАТИ:

Гените *omp B₂*, *omp CD*, *omp E*, кодиращи външно -мембранни протеини (OMPs), в *M. catarrhalis* бяха установени в 103 клинични изолата от пациенти с различни диагнози, посредством PCR. Първата група пациенти (52) бяха с бронхопулмонална инфекция. Втората група (41) - бяха пациенти с оториноларингологични инфекции. Третата група (10) - здрави деца, колонизирани с *M. catarrhalis*. В първата група бяха установени в 60%, щамове с трите фактора на вирулентност, като преваляраха *omp B₂* и *omp E* в около 70%. Важна е ролята на OMP B₂ за резистентността на микроорганизмите към нормален серум, за повишаване на пулмонарния клирънс и за свързване на желязото от лактоферин и трансферин. OMP E е важен адхезин, който участва в медиране на серумната резистентност и транспорта на мастни киселини. Щамове във втората група с три фактора бяха към 30%. Преваляраха гените *omp CD* и *omp E* – в 86% и 96%. Генът *omp CD*, кодиращ адхезин, свързващ муцина в средното ухо и отново свързан с резистентността към комплемента в серума. В третата група не бяха установени щамове с три фактора на вирулентност. В 50% от здравите беше установен генът *omp E*, а в 40% от тях въобще не бяха установени търсените гени.

НАУЧНИ ПРОЯВИ:

- Митов И., Р. Гергова, В. Узунова, Р. Марковска, Д. Кунчева. Доклад: "Проучване на факторите на вирулентността и на антибиотичната резистентност при *Moraxella catarrhalis*" (под печат е в Сборник с доклади) изнесен на Единадесети конгрес на българските микробиолози с чуждестранно участие, 5-7 Октомври 2006 г., Варна. Сборник с резюмета (на англ. ез.): MM12, стр. 102.

Научният отчет е приет с **ДОБРА** оценка по скалата на Съвета по медицинска наука.

1.35. Договор № 23/2006 г. на МУ – София

НАУЧНО НАПРАВЛЕНИЕ: Инфекции. Микробиология. Гастро-интестинален тракт; Нови методи

ТЕМА НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ПРОЕКТ: Проучване на *Helicobacter Pylori* инфекцията в България чрез определяне на щамовата антибактериална резистентност и фактори на вирулентност

ПЕРИОД НА ФИНАНСОВА ПОДКРЕПА: 2006 г.

ВОДЕЩ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ: Доц. д-р Людмила Боянова Георгиева, дм

ЧЛЕНОВЕ НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ЕКИП:

- Д-р Румяна Донкова Марковска, Катедра по Микробиология, МУ – София;
- Д-р Галина Мильова Гергова, Катедра по Микробиология, МУ – София.

АДРЕС ЗА КОНТАКТИ: Катедра по Микробиология, МФ, Медицински университет – София; ул. Здраве 2, 1431 София. Телефон: +359 2 9172 730 (служ.); +359 2 843 14 04 (дом.); Мобилен: 0889 388 955; e-mail: lboyanova@lycos.com; lboyanova@hotmail.com

БАЗОВА ОРГАНИЗАЦИЯ: Медицински университет – София, Катедра по Микробиология, Деканат на МФ, МУ – София, 1431 София, ул. Здраве 2; тел.: +359 2 9172 730

РЕЗУЛТАТИ:

Бяха проучени антибактериалната резистентност на 779 щамове *H. pylori* и гените за вирулентност на 53 щамове с PCR. Резистентността при нелекувани възрастни, нелекувани деца и лекувани възрастни беше: metronidazole 25, 16 и 48.4%, clarithromycin 17.8, 18.7 и 45.1%, amoxicillin 1, 0 и 1.1%, tetracycline 4.4, 2.7 и 13.3% и ciprofloxacin 7.7, 6.8 и 18.2%. Общата резистентност към amoxicillin (0.9%) и nitrofurantoin (1.3%) беше рядка. Единични щамове (0.4%) бяха тройно резистентни към amoxicillin, metronidazole и clarithromycin. Честотите на първична резистентност у възрастните и децата бяха сравними. Щамове на >26% от лекуваните възрастни бяха двойно резистентни към metronidazole и clarithromycin. За 10 години, първичната резистентност към clarithromycin нараства от 10% до 17.9%. Методът на ограничените разреждания в агар показва добри резултати в сравнение с E теста и метода на серийните разреждания в агар. Модифицираният дисково-дифузионен метод показва добри резултати за повечето антибактериални средства, но субоптимални резултати за metronidazole. PCR доказва смесена инфекция в 11.3% от пациентите. Повечето щамове (78.7%) бяха *cagA*-позитивни, а почти всички щамове имаха *vacA* s1 алел (97.9%). Тип *babA2* щамове бяха намерени в 1/3. Не беше доказана връзка между генотиповете и клиничния изход, пола и местожиенето на пациентите и щамовата резистентност. Най-честият (78.7%) генотип беше *cagA*+/*vacA* s1a. В заключение, чувствителността на *H. pylori* е непредсказуема. Тревожно е нарастването на резистентността към clarithromycin и наличието на тройна резистентност. Налага се предпазливо използване на флуорохинолоните за ерадикация на инфекцията. *H. pylori* щамове с токсигенни генотипове са често разпространени между българските симптоматични пациенти.

НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ:

- **Boyanova L.** *Detection of Helicobacter pylori infection in symptomatic Bulgarian adults.* Clin. Microbiol. Infect. **13**, 2007; № 9, 908-914;
- **Boyanova L., Lazarova E., Jelev C., Gergova G., Mitov I.** *Helicobacter pylori and Helicobacter heilmannii in untreated Bulgarian children over a period of 10 years.* J Med Microbiol. 2007; **56**(Pt 8):1081-1085;
- **Боянова Л.,** Николов Р., Давидков Л., Камбуров В., **Гергова Г.,** Спасова З., Лазарова Е., Желев Хр., Кацаров Н., Митов И., Кръстев З. *Антибактериална резистентност и еволюция на резистентността на Helicobacter pylori при възрастни и деца.* Инфектология **XLIV**, 2007 suppl. I, 44-46;
- **Боянова Л.,** Лазарова Е., Желев Хр., Куманова Р., **Гергова Г.,** Янева П., Пантелеева Е., Ковачева Ю., Митов И. *Фактори, свързани с резистентността на Helicobacter pylori, изолирани от деца, към антибактериални средства.* Педиатрия. 2006; **XLVI** (кн. 1): 31-33;
- Николов Р., Дереджян С., **Боянова Л.** *Балонна дилатация на доброкачествените стенози в горния гастроинтестинален тракт.* Бълг. Хепато-гастроентерол. 2006; **VIII** (кн. 2): 3-13.

НАУЧНИ ПРОЯВИ:

- **Боянова Л.,** Николов Р., Давидков Л., Камбуров В., **Гергова Г.,** Спасова З., Лазарова Е.,

Желев Хр., Кацаров Н., Митов И., Кръстев З.. *Антибактериална резистентност и еволюция на резистентността на Helicobacter pylori при възрастни и деца.* (доклад) V национален конгрес по Клинична Микробиология и инфектология на Българската Асоциация на Микробиолозите с международно участие. Пловдив, 19-22 април 2007 г.;

- Камбуров В., **Боянова Л.**, Манова Г., Таджер Ш., Кръстев З.. Кървяща язва. *Гъстота на колонизация и антибиотична чувствителност на Helicobacter pylori.* (постер) IX Национален конгрес по гастроентерология. София, 24-25 ноември 2006 г. Бълг. Хепато-гастроентерол. 2006; **VIII** (№. 2), 64;
- Kamburov V, **Boyanova L.**, Manova G., Tadjer S., Krastev Z.. Helicobacter pylori infection in peptic ulcer bleeding- culture and rapid urease testing. (Poster No. 51). Pathogenesis and clinical Practice in Gastroenterology. Portoroz (Slovenia), June 15-16, 2007;
- **Боянова Л.**, Николов Р., Камбуров В., Гергова Г., Спасова З., Лазарова Е., Давидков Л., Кацаров Н., Дереджян С., Желев Хр., Митов И., Кръстев З. Helicobacter pylori инфекция и антибактериална чувствителност при възрастни и деца от 2003 година. (постер) IX Национален конгрес по гастроентерология. София, 24-25 ноември 2006 г. Бълг. Хепато-гастроентерол. 2006; **VIII** (кн. 2): 61.

Научният отчет е приет с **ОТЛИЧНА** оценка по скалата на Съвета по медицинска наука.

1.36. Договор № 11/2006 г. на МУ – София

НАУЧНО НАПРАВЛЕНИЕ: Инфекции. Микробиология

ТЕМА НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ПРОЕКТ: Епидемиологично проучване на клинично-значими щамове *K.pneumoniae* и *E.coli* продуценти на широкоспектърни бета-лактамази (ESBL)

ПЕРИОД НА ФИНАНСОВА ПОДКРЕПА: 2006 г.

ВОДЕЩ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ: Д-р Румяна Донкова Марковска, гл. асистент, Катедра по Микробиология, Медицински университет, ул. Здраве 2, 1431 София, тел.: +359 2 9172 523

ЧЛЕНОВЕ НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ЕКИП:

- Д-р Емма Едмонд Кьолеян, дм, Началник Микробиол. лаборатория, МИ, МВР;
- Д-р Мария Петрова Средкова, дм, Ръководител Катедра, УБ Плевен;
- Д-р Ширин Джелалова Тете – Николова, МИ, МВР;
- Д-р Томислав Костянев.

АДРЕС ЗА КОНТАКТИ: Катедра по Микробиология, Медицински университет, ул. Здраве 2, 1431 София, тел. +359 2 9172 523, E-mail: markovska73@abv.bg; keuleyan@medfac.acad.bg

БАЗОВА ОРГАНИЗАЦИЯ: Катедра по Микробиология, МФ, МУ – София

РЕЗУЛТАТИ:

Като продуценти на ESBL бяха доказани 16 нови щамове (9 *K. pneumoniae* и 7 *E.coli*), колекционирани за периода ноември – декември 2006 г. в УБ – Плевен. Щамовете *K. pneumoniae* продуцират вероятно СТХ-М-3 ESBL (pI 8.6), а щамовете *E. coli* - СТХ-М-15 (pI 8.8) и само един СТХ-М-3. Тези бета-лактамази бяха трансферабилни. Щамовете *E. coli*, продуценти на СТХ-М-15 ензими от УБ-Плевен (2002-2003г.) принадлежаха 89% към един клон (разпространен основно в

урологично отделение – 67% и интензивно отделение – 18%). Представители на този клон бяха установени и при *E. coli*, колекционирани през 2006 г.

Щамовете *K. pneumoniae* (продуценти на CTX-M-3 like ензими), изолирани през 2006г от пациенти от неонатологично отделение в УБ Плевен, принадлежаха на два клона с много висока степен на сходство помежду си. При тринайсетте щама *K. pneumoniae* (продуценти на CTX-M-3 ензими), изолирани през 2002/2003 в УБ – Стара Загора установихме наличието на 6 различни ERIC типа. Дискриминативната способност на ARDRA беше съпоставима с тази на ERIC PCR за щамовете *K. pneumoniae*, но за *E. coli* тя бе значително по-ниска. Не бяха установени AmpC продуциращи *E.coli* и *K pneumoniae* както и карбапенемази продуциращи *Enterobacteriaceae* щамове.

НАУЧНИ ПРОЯВИ:

- Марковска Р., Кьоляев Е., Средкова М., Иванова Д., Хаджиева Н., Рачкова К., Маркова Б., Драгижева Е., Савов Е., Хайдуска И., Schneider I., Bauernfeind A., Митов И. *Разпространение на широкоспектърни β -лактамази (ESBL) от CTX-M тип при клинични щамове от сем. Enterobacteriaceae в България.* V национален конгрес по Клинична микробиология и инфектология на Българската асоциация на микробиолозите Пловдив, 19-22 април 2007.

Научният отчет е приет с **ВИСОКА** оценка по скалата на Съвета по медицинска наука.

1.37. Договор № 33/2007 г. на МУ – София

НАУЧНО НАПРАВЛЕНИЕ: Инфекции. Микробиология

ТЕМА НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ПРОЕКТ: Молекулярно-генетични проучвания върху факторите на вирулентност на клинично-значими щамове *pseudomonas aeruginosa*

ПЕРИОД НА ФИНАНСОВА ПОДКРЕПА: 2007 г.

ВОДЕЩ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ: Д-р Таня Василева Стратева, главен асистент

ЧЛЕНОВЕ НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ЕКИП:

- Д-р Таня Василева Стратева, главен асистент в Катедрата по Микробиология към МФ на МУ – София;
- Доц. д-р Бойка Кирилова Маркова, дм; доцент в Катедрата по Микробиология към МФ на МУ – София;
- Д-р Весела Васкова Узунова – Райкова, асистент в Катедрата по Микробиология към МФ на МУ – София;
- Д-р Гергана Петрова Стоянова, докторант в Детска Клиника, УМБАЛ “Александровска”, МФ на МУ – София;

АДРЕСИ ЗА КОНТАКТИ: Медицински Факултет на Медицински Университет – София; Катедра по микробиология; ул. Здраве 2, 1431 София; Служебен телефон: +359 2 9172 750

БАЗОВА ОРГАНИЗАЦИЯ: Медицински факултет на Медицински Университет – София, Катедра по микробиология, ул. Здраве 2, 1431 София

РЕЗУЛТАТИ:

Бяха проучени 202 клинични щамове *P. aeruginosa*, изолирани в 5 големи болници в София, през периода 2001-2007 г., с цел определяне честотата на различни фактори на вирулентност (адhezини, инвазини и цитотоксини) и извършване на сравнителен анализ за тяхното разпространение според популацията на пациентите (без или с генетични заболявания), локализацията на инфекцията и антимикробната резистентност на щамове. Честотата на определяните гени на вирулентност сред всички проучени щамове, включващи 160 проблемни нозокомиални и 42 изолата *P. aeruginosa* от пациенти с муковисцидоза (CF), беше следната: *algD* (кодиращ алгинат) – 91.1 %, *pilB* (тип IV пили) – 23.8 %, *nanI* (неураминидаза) – 21.3 %, *plcH* (хемолитична фосфолипаза C) – 91.6 %, *lasB* (LasB еластаза) – 100 %, *exoS* (екзоензим S) – 62.4 %, и *exoU* (екзоензим U) – 30.2 %. Разпространението на *nanI* беше значимо по-високо сред CF (38.1%) спрямо non-CF изолатите (16.9%). Доказването на *pilB* (9.5 %) и *plcH* (71.4 %) в CF-изолати беше сигнификантно по-ниско от това при нозокомиалните щамове *P. aeruginosa* (съотв., 26.9 % и 96.9 %). Честотата на разпространение на гените на вирулентност варираше според локализацията на нозокомиалните инфекции при пациенти без муковисцидоза. Напр. установяването на *pilB* в *P. aeruginosa* щамове от хемокултури и урини (съотв., 75.0% и 35.5%) беше значимо по-високо от това в изолати от ДДП и ГДП (съотв., 12.5% и 11.1%). Експресията на *exoU* беше най-изразена сред щамове от раневи секрети (46.2%) и ДДП (40.0%) и сигнификантно по-голяма от продукцията на цитотоксина от изолати от урокултури (17.7%) и хемокултури (12.5%). Относителният дял на полирезистентни (MDR) нозокомиални щамове *P. aeruginosa*, експресиращи голям брой фактори на вирулентност (≥ 5) (38.1 %), беше по-висок от съответния дял non-MDR изолати (17.6 %). Освен това, *pilB* и *exoU*, локализиращи в “pathogenicity islands”, както и *nanI*, бяха значимо по-широко разпространени сред MDR, в сравнение с non-MDR *P. aeruginosa* (съотв., 39.1% vs. 13.2%, 26.1% vs. 4.4%, and 40.2% vs. 17.7%).

В заключение, неураминидазата играе ключова роля в еволюцията на бронхопулмонарните инфекции с *P. aeruginosa* в CF-пациенти. Непилусни адhezини, като слайм, изграден от алгинат, са основните фактори на вирулентност, участващи в прикрепването на щамове *P. aeruginosa* към респираторните епителни клетки при болни от CF. Хоризонтален генен трансфер на “pathogenicity islands” и мобилни генетични елементи с детерминанти на кръстосана антимикробна резистентност, както и вероятността за тяхното интегриране и рекомбинация по съседство в генома на реципиентните щамове би могла да обясни селекцията на MDR *P. aeruginosa*, характеризиращи се с голям брой фактори на вирулентност.

НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ:

- Strateva T., et al. *Virulence factors and antimicrobial susceptibility of Pseudomonas aeruginosa isolates from cystic fibrosis patients*. Probl. Inf. Parasit. Dis.; **vol. 35**, 2007, № 2: 19-22.

НАУЧНИ ПРОЯВИ:

- Strateva T., et al. P1304: *Prevalence of virulence genes among nosocomial and cystic fibrosis isolates of Pseudomonas aeruginosa from Bulgaria*. Clin. Microbiol. Infect.; 14, 18th ECCMID, Barcelona, Spain, 19-22 April 2008: S368;
- Petrova G., Perenovska P., Strateva T., Mitov I. *Sputum investigation in children with chronic pulmonary diseases*. International Journal on Immunorehabilitation; **vol. 10**, № 1, April 2008. Program and Proceedings of the World Asthma & COPD Forum, Dubai, UAE, April, 26-29, 2008: p. 46.

Научният отчет е приет с **ОТЛИЧНА** оценка по скалата на Съвета по медицинска наука.

1.38. Договор № 22/2007 г. на МУ – София

НАУЧНО НАПРАВЛЕНИЕ: Инфекции. Микробиология. Гастро-интестинален тракт. Нови методи

ТЕМА НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ПРОЕКТ: Проучване на рисковите фактори и високорисковите групи за антибактериална резистентност и вирулентност на *Helicobacter Pylori* у нас

ПЕРИОД НА ФИНАНСОВА ПОДКРЕПА: 2007 г.

ВОДЕЩ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ: Доц. д-р Людмила Боянова Георгиева, дм

ЧЛЕНОВЕ НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ЕКИП:

- Д-р Румяна Донкова Марковска, главен асистент в Катедра по Микробиология, МУ – София;
- Д-р Галина Мильова Гергова, дм; стажант-лекар в Катедра по Микробиология, МУ – София;
- Д-р Даниел Валентинов Йорданов, асистент; Катедра по Микробиология, МУ – София.

АДРЕС ЗА КОНТАКТИ: Катедра по Микробиология, Медицински университет – София; ул. Здраве 2, 1431 София; Телефон: +359 2 9172 730 (служ.); +359 2 843 14 04 (дом.); моб. + 359 889 388 955; e-mail: l.boyanova@lycos.com ; lboyanova@hotmail.com

БАЗОВА ОРГАНИЗАЦИЯ: Медицински факултет на Медицински университет – София, Катедра по микробиология

РЕЗУЛТАТИ:

Проучена беше първичната антибактериална резистентност на *H. pylori* при 253 пациенти с гастродуоденални заболявания, попълнили необходимите анкети. Беше установена резистентност към всички 5 изследвани антибактериални средства. Досега получените резултати показват като рискови групи за първична резистентност на *H. pylori*: местоживееене в София спрямо други населени места като рисков фактор за двойна резистентност към metronidazole и clarithromycin; месторождение в София спрямо селата като рисков фактор за резистентност към metronidazole; месторождение в София спрямо други населени места като рисков фактор за двойна резистентност към metronidazole и clarithromycin и професия свързана с интелектуален труд спрямо физически труд като рисков фактор за резистентност към ciprofloxacin. Резистентността на *H. pylori* у нас, както и в някои други страни по света, става все по-малко предсказуема. Досегашните резултати посредством PCR показват висока честота (82% от 51 пациенти) на по-вирулентния алел *iceA1*, което подсказва широкото разпространение на токсигенните и вирулентни генотипове у нас. Алелният вариант *iceA1* беше често (89.5%) асоцииран с друг фактор на вирулентността на *H. pylori*, *cagA*. Генетичните проучвания върху резистентността към clarithromycin показаха често наличие (в 8 от 9 щамове) на мутацията A2142G, което трябва да бъде проучено при по-голям брой щамове, защото показва известни различия с данните на други изследователи. С PCR-RFLP беше доказано наличие на точкова мутация A2142G в 8 от изследваните 9 щамове. Не бяха доказани мутациите A2143G и A2142C. Беше доказан генът *oipA* във всички 9 проучени щамове. Необходимо е да бъде доказан и секвениран генът *oipA* в повече щамове и да се определи функционалния му статус.

НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ:

- **Boyanova L., Gergova G., Nikolov R., Davidkov L., Kamburov V., Jelev C., Mitov I.** *Prevalence and evolution of Helicobacter pylori resistance to 6 antibacterial agents over 12 years and correlation between susceptibility testing methods.* Diagn Microbiol Infect Dis. 2008; **60** (4): 409-415;
- **Boyanova L., Gergova G., Jelev C., Lazarova E., Panteleeva E., Yaneva P., Mitov I.** *Case reports of Helicobacter pylori infection associated with multi-drug resistant strains in children.* Probl Infect Parasit Dis, 2008 (in press).

НАУЧНИ ПРОЯВИ:

- Kamburov V, **Boyanova L.**, Tadjer M., Manova G., Tadjer S., Krastev Z. *Helicobacter pylori and ulcer bleeding- does contents matter?* 15th United European Gastroenterology Week (UEGW), 27-31 October 2007, Paris, France. Gut 2007; 39 (Suppl I) A97.

Научният отчет е приет с **ОТЛИЧНА** оценка по скалата на Съвета по медицинска наука.

1.39. Договор № 15/2007 г. на МУ – София

НАУЧНО НАПРАВЛЕНИЕ: Инфекции. Микробиология

ТЕМА НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ПРОЕКТ: Молекулярно-генетично проучване на клинични *K. pneumoniae* и *E. coli*, продуценти на широкоспектрни бета-лактамази (ESBL); охарактеризиране на локализацията на CTX-M гените

ПЕРИОД НА ФИНАНСОВА ПОДДРЪПКА: 2007 г.

ВОДЕЩ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ: Гл. асист. д-р Румяна Донкова Марковска, Катедра по Микробиология, Медицински университет, ул. Здраве 2, 1431 София, тел.: +359 2 9172 523

ЧЛЕНОВЕ НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ЕКИП:

- Доц. д-р Емма Кьолеян, дм, Началник Микробиологична лаборатория, Медицински институт – МВР;
- Д-р Бойка Маркова, дм, Завеждащ лаборатория, УМБАЛ „Александровска“;
- Асист. д-р Даниел Йорданов, МФ, Катедра по Микробиология;
- Асист. д-р Томислав Костянев, МФ, Катедра по Микробиология.

АДРЕС ЗА КОНТАКТИ: д-р Р. Марковска, Катедра по Микробиология, Медицински университет, ул. Здраве 2, 1431 София, тел. +359 2 9172 523, e-mail: markovska73@abv.bg

БАЗОВА ОРГАНИЗАЦИЯ: Катедра Микробиология, МФ – София

РЕЗУЛТАТИ:

Като продуценти на ESBL бяха доказани 40 нови щамове (12 *K. pneumoniae* и 28 *E.coli*) от 42 колекционирани за периода 01.-04. 2008 г в Медицински институт МВР. Щамовете *K. pneumoniae* продуцират CTX-M-15 (pI 8.6), CTX-M-3 и един щам SHV-12, а щамовете *E. coli* CTX-M-15 (pI 8.8) и само по един CTX-M-3 и SHV-12. Детерминантите на тези бета-лактамази се предаваха при конюгация, като гените за CTX-M-3 се предаваха с по-голяма честота. Щамовете *E. coli* от Медицински институт – МВР принадлежаха на два основни клона продуценти на CTX-M-15 ензими. Представители на единия клон бяха установени и при *E. coli*, колекционирани през 2003 г в този център. Щамовете *K. pneumoniae* (продуценти на CTX-M-15 и CTX-M-3 ензими) показаха

наличието на голям брой клонове. Плазмиди, носещи гени, кодиращи СТХ-М-3 ензими имаха еднакъв PstI профил. Данните говорят за предимно транспозомно медиране и разпространение на *bla*_{СТХ-М-15} и предимно плазмидно на *bla*_{СТХ-М-3}. Не бяха установени Amp^R продуциращи *E.coli* и *K. pneumoniae* както и карбапенемази продуциращи *Enterobacteriaceae* щамове.

НАУЧНИ ПРОЯВИ:

- Markovska R., Schneider I., Keuleyan E., Sredkova M., Ivanova D., Markova B., Lazarova G., Dragijeva E., Savov E., Haydouchka I., Hadjieva N., Setchanova L., Mitov I., Bauernfeind A. *Extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae in Bulgarian hospitals*. Microb Drug Resist. June 2008; 14(2):119-28.

Научният отчет е приет с **ОТЛИЧНА** оценка по скалата на Съвета по медицинска наука.

1.40. Договор № 9/2007 г. на МУ – София

НАУЧНО НАПРАВЛЕНИЕ: Детска стоматология и биохимия

ТЕМА НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ПРОЕКТ: Изолиране, характеризиране и изследване на молекулните механизми на диференциране на мезенхимни клетки от зъбна пулпа, под въздействието на растежни фактори

ПЕРИОД НА ФИНАНСОВА ПОДДРЕПА: 2007

ВОДЕЩ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ: Доц. Милена Димитрова Пенева, дм

ЧЛЕНОВЕ НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ЕКИП:

- Проф. д-р Ваньо Иванов Митев, дм, дбн;
- Николай Ишкетиев.

АДРЕС ЗА КОНТАКТИ: София, бул. Георги Софийски I, Факултет по Дентална медицина, етаж 9, кабинет 912; тел: +359 2 954 12 02

БАЗОВА ОРГАНИЗАЦИЯ: Факултет по Дентална медицина

РЕЗУЛТАТИ:

Стволовите клетки представляват огромен потенциал за развитието на регенерационната медицина. Източник на стволови клетки е умбиликалната връв на новороденото, костния мозък, а напоследък се откриват различни възможности за откриването им в някои тъкани и органи на възрастния индивид. Проблемът с изолиране на постнатални стволови клетки е в тяхното количество – около една клетка на 100 000 клетки от съответната тъкан, както и в идентификацията им, тъй като те не се отличават от клетките, присъщи за органа или тъканта. Напоследък се откри потенциал от стволови клетки в зъбната пулпа на постоянни зъби. Използват се екстрахирани мъдреци, както и премолари, екстрахирани поради ортодонтски показания. Този запас от стволови клетки представлява голям интерес за научни изследвания. В последните години беше установен такъв потенциал от стволови клетки в пулпата на временни зъби. Възможността да се изолират стволови клетки от пулпата на временен зъб, който нормално подлежи на физиологична смяна създава нови възможности за добиване и използване на стволовите клетки в регенеративната медицина. Това е най-приемливият източник за човешки постнатални стволови клетки и веднага с откриването му го превръща във важна изследователска цел. Този проект имаше за цел да изолира стволови клетки от пулпа на временни зъби и да

определи техните пролиферационни и диференциационни възможности. Реализирането му показва наличие на клетъчен заряд от стволови клетки в пулпата на временен зъб и възможността да бъдат изолирани и доказани. Използването на различни маркери за идентификация на стволови клетки доказва тези клетки. Стимулирани с различни растежни фактори, тези клетки проявяват ясна възможност за пролиферация и диференциация. Способността на тези клетки да проявяват характеристика на ранна диференциация до различен вид клетки, като нервни, гладкомускулни, както и до остеоблато- одонтобластноподобни клетки, говори както за мултипотентност, така дори и за плурипотентност. За да се докажат тези свойства, изследванията трябва да се задълбочат и доразвиват, както по отношение на по-напредналата им диференциация, така и по отношение на сравнения на качествата им със стволовите клетки, получение от пулпа на възрастен индивид.

Съществуването на потенциал от стволови клетки в пулпата на време зъб създава възможности за тласък в лечението на ранните обратими фази на пулпно възпаление. Стимулираните чрез растежни фактори стволови клетки биха могли да изградят органичен матрикс и впоследствие да го минерализират. Това би улеснило и реализирало оздравяване на пулпо-дентинови рани по един сигурен и физиологичен начин. Тези стволови клетки биха могли да се използват също и във възстановителното лечение на периодонталните заболявания, което би било тласък в това лечение. И накрая тези стволови клетки, ако докажат плурипотентността си, биха могли да се използват за регенерация и на други, различни от зъбните структури, органи и тъкани.

Реализираният проект успя да изолира стволови клетки от пулпата на ексфолиирани временни зъби. Доказа се присъствие на такива клетки дори в пулпата на временни зъби, намиращи се в период на обратно развитие. Недиференцираните клетъчни елементи в пулпата на временните зъби изглеждат доста близки до ембрионалните структури. Тези клетки в норма не изявяват пролиферационни възможности. Стимулирани с растежни фактори, те показват подчертана възможност за пролиферация, а по-късно и проявяват качества за мултипотентна диференциация. Присъстват някои сигнали за плурипотентност, които изискват по-нататъшно проучване. Необходимо е сравнение на възможностите на стволовите клетки, изолирани от възрастни и тези, от временни зъби. Проучванията трябва да се задълбочат в областта на късната клетъчна диференциация и възможностите за приложението ѝ в регенеративната терапия.

Научният отчет е приет с *ДОБРА* оценка по скалата на Съвета по медицинска наука.

1.41. Договор № 33/2006 г. на МУ – София

НАУЧНО НАПРАВЛЕНИЕ: Експериментална стоматология

ТЕМА НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ПРОЕКТ: Термични и медико-биологични проучвания (*in vivo*) на материали за предварително неснемаемо зъбопротезиране

ПЕРИОД НА ФИНАНСОВА ПОДКРЕПА: 2006 г.

ВОДЕЩ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ: Доц. Мариана Йорданова Димова, доктор

ЧЛЕНОВЕ НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ЕКИП:

- Тодор Пеев Георгиев, професор, доктор на медицинските науки, МУ, Стоматологичен факултет - София, Катедра по Протетична стоматология;
- Елена Йоакимова Дюлгерова, професор, доктор на медицинските науки, МУ, пенсионер;

- Иван Борисов Иванов, професор, Катедра по Ветеринарна хирургия на Тракийски университет – Стара Загора;
- Васил Костадинов Атанасов, професор, Катедра по Биология, секция Биохимия при Аграрен факултет – Стара Загора;
- Димитър Савов Димитров, доцент, доктор, Катедра по Ветеринарна анатомия, хистология и ембриология на Тракийски университет – Стара Загора;
- Цветан Минчев Чапързов, асистент, Катедра по Ветеринарна хирургия на Тракийски университет – Стара Загора.

АДРЕС ЗА КОНТАКТИ: МУ, Стоматологичен факултет – София, Катедра по Протетична стоматология, бул. Св. Георги Софийски 1, 1431 София, сл. тел.: +359 2 5169 384

БАЗОВА ОРГАНИЗАЦИЯ: МУ, Стоматологичен факултет – София

РЕЗУЛТАТИ:

Изследван е *in vivo* температурния феномен на полимеризацията на 4 материала за предварително протезиране при условия на влияние на анестезия с вазоконстрикторен ефект, която позволява да се проследи диапазона, в който пулпата е под влияние на температурния градиент на освобождаващата се топлина с известна превенция на пулпата от хиперемия и хеморагия.

Резултатите показаха, че не може да се изключи риск от пулпна хиперемия при работа с материала “Structur 2 SC/QM” (Voco) и опасност от пулпна некроза при материалите “Tempofit®” (Detax) и “Luxatemp® - Automix plus” (DMG), ако не се спазват екзактно препоръките на производителите за интраорален престой на материалите.

Материалът “Jet Tooth Shade” (Lang Dental) може да причини температурни увреждания само при неспазване на протокола на работа и неизпълняване на препоръчаните охлаждащи процедури.

Приложените одонтотропни вещества KNO₃, ZnCl₂ и калциеви фосфати отговарят на съществуващите в литературата данни (Pashley). Използваните ZnCl₂ и KNO₃ се оказаха много високи и не могат да бъдат препоръчани.

Преципитати от калциеви фосфати с нанометрична структура би трябвало да се разглеждат като първи експеримент от следваща серия изследвания за създаване на съвременни биоминерализиращи препарати, отговарящи на съвременните тенденции за реминерализиране, реконструкция и obtуриране на дентиновите тубули.

НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ: Предстои публикуване на научните резултати

НАУЧНИ ПРОЯВИ: Предстои представяне на ИМАБ

Научният отчет е приет с **ДОБРА** оценка по скалата на Съвета по медицинска наука.

1.42. Договор № 32/2007 г. на МУ – София

НАУЧНО НАПРАВЛЕНИЕ: Фармацевтична химия

ТЕМА НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ПРОЕКТ: Проучване на патентната чистота на новоразрешени статини и разработване на валидирани методи за контрол на качеството на активните субстанции

ПЕРИОД НА ФИНАНСОВА ПОДКРЕПА: 2007 г.

ВОДЕЩ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ: Доц. Пламен Тодоров Пейков, дф

ЧЛЕНОВЕ НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ЕКИП:

- Проф. Генка Иванова Петрова, дфн; МУ – София, Фармацевтичен факултет, Катедра по Организация и икономика на фармацията;
- Доц. Пламен Тодоров Пейков, дф; МУ – София, Фармацевтичен факултет, Катедра по Фармацевтична химия;
- Доц. Данка Петрова Обрешкова, дф; МУ – София, Фармацевтичен факултет, катедра “Фармацевтична химия”;
- Иванка Петкова Пенчева, дф, главен асистент; МУ – София, Фармацевтичен факултет, катедра “Фармацевтична химия”;
- Маноела Методиева Манова, старши асистент, МУ – София, Фармацевтичен факултет, Катедра по Фармацевтична химия;

АДРЕС ЗА КОНТАКТИ: Фармацевтичен факултет, МУ – София, 1000 София, ул. Дунав 2, Катедра по Фармацевтична химия; телефон: +359 2 923 65 05; Факс: +359 2 987 98 74; e-mail: ppeikov@pharmafac.acad.bg

БАЗОВА ОРГАНИЗАЦИЯ: Фармацевтичен факултет, Катедра по Фармацевтична химия, МУ – София

РЕЗУЛТАТИ:

Статините са хиполипидемични лекарства, чиято употреба постоянно нараства през последните години. Гарантирането на стабилността на активната им субстанция е важно от законодателна гледна точка, защото то повлиява профила на безопасност на продуктите. Валидирането на аналитичните методи за статини е важно за генеричната фармацевтична индустрия за целите на контрола на качеството и Добрата Производствена Практика.

Цел: Настоящото проучване анализира патентния статус на 5 INN статини (atorvastatin, pravastatin, fluvastatin, simvastatin, rosuvastatin) и патентната активност на фармацевтичните производители. Въз основа на патентния статус е адаптирана фармакопейната аналитична методика за simvastatin и lovastatin с цел идентифициране и количествено определяне на останалите статини и техни хидролизни продукти.

Методи: Проведено е патентно проучване и систематизация на всички патенти по класове на IPC, INN и териториален обхват. Използван е ВЕТХ метод за идентифициране и количествено определяне на изследваните субстанции чрез модифициране на хроматографските условия – подвижна фаза и колона.

Резултати: Общо са открити и систематизирани 71 патента от 7 IPC класа за 5 INN. От тях 18 са патентите за atorvastatin, 13 за fluvastatin, 11 за pravastatin, 6 за simvastatin, 23 за rosuvastatin. Относителният дял на патентите от IPC клас A61 P е най-висок, следван от патентите за основна активна субстанция. Патентната активност на производителите нараства при изтичане на основния патент на субстанциите.

Химичната стабилност бе проучена при два фактора – рН и време, а също и кинетиката на хидролизния процес в кисела и алкална среда. При изследваните условия бе намерен продуктът на хидролизата на статини – лактони, който е идентифициран като pravastatin. Концентрацията на активния продукт намалява експоненциално при рН 7.0 за simvastatin и рН 9.0 за lovastatin. В

силно кисела среда simvastatin хидролизира през първите 60 min за разлика от lovastatin. На база на адаптирането на метода и неговото валидиране стана възможно едновременно определяне без предварително разделяне на активните вещества и техните разпадни продукти. Методът може да се използва за фармакокинетични изследвания при разработване на нови лекарствени продукти и мониторинг в биологични среди, както и за подготовка на химико - фармацевтична част на лекарствено досие за разрешаване за употреба на генерични лекарствени продукти.

Заключение: Съществува връзка между патентната активност, големината на фармацевтичния пазар и терапевтичният ефект на проучените субстанции. Валидирания BETX метод позволява получаване на достоверна фармакокинетична информация за in vitro поведението на статините и количествено определяне на съдържанието им.

НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ:

- Pencheva I., Manova M., Peikov P., Petrova G. *Quality control of Simvastatin and Lovastatin – validation of HPLC method for studying stability*. Acta Pharmaceutica, Submitted for publication.

Научният отчет е приет с **ВИСОКА** оценка по скалата на Съвета по медицинска наука.

1.43. Договор № 17/2006 г. на МУ – София

НАУЧНО НАПРАВЛЕНИЕ: Фармакогнозия и Ботаника

ТЕМА НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ПРОЕКТ: Анализ на фенолни съединения в *Hypericum annulatum* Moris чрез високоефективна течна хроматография

ПЕРИОД НА ФИНАНСОВА ПОДКРЕПА: 2006 г.

ВОДЕЩ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ: Герасим Милчев Китанов, доцент, доктор

ЧЛЕНОВЕ НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ЕКИП:

- Параскев Тодоров Недялков, главен асистент, доктор, Фармацевтичен факултет;
- Ренета Славова Гевренова, главен асистент, Фармацевтичен факултет;
- Димитрина Живкова Желева – Димитрова, маг.-фармацевт, Фармацевтичен факултет.

АДРЕС ЗА КОНТАКТИ: Фармацевтичен факултет, Катедра по Фармакогнозия и ботаника, ул. Дунав 2, 1000 София, тел.: +359 2 923 65 02;

e-mail: gkitanov@pharmac.acad.bg

БАЗОВА ОРГАНИЗАЦИЯ: Фармацевтичен факултет

РЕЗУЛТАТИ:

Разработен е BETX метод за разделяне и количествено определяне на бензофеноните хиперикофенонозид, неоанулатофенонозид, анулатофенонозид, анулатофенон, ацетиланулатофенонозид и ксантонът гентизеин в надземни части, листа, стебла и цветове от *Hypericum annulatum* Moris. Екстракцията на анализирания вещества с метанол и електромагнитна бъркалка дава добър аналитичен добив (от 90.70% за гентизеин до 103.81% за анулатофенонозид), а възпроизводимостта на цялата процедура е под 6.05%. BETX анализът е извършен върху хроматографска колона Hypersil ODS RP-18 и УВ-детекция при 290 nm. Подвижната фаза се състои от метанол и 20 mM KH₂PO₄ буфер. Разделянето се постига с градиент, като процентното съдържание на метанола в подвижната фаза се променя от 3% до 45% и от 45%

до 83.5%. Границите на откриваемост са 0.03, 0.02 и 0.01 µg/ml, съответно за хиперикофенонозид, ацетиланулатофенонозид и гентизеин. Тоталното количество на компонентите варира от 10.92 mg/g в цветове до 82.86 mg/g в листа. Хиперикофенонозид е доминиращият бензофенон в по-голямата част от растителните проби, като съдържанието му варира от 7.54 ± 0.25 mg/g в стебла до 64.22 ± 2.44 mg/g в листа. Този компонент достига 77.50% от изследваната смес в листата. Обратно на листата, цветовете показват тенденция към по-високо съдържание на гентизеин (9.35 ± 0.07 mg/g) и неоанулатофенонозид (4.72 ± 0.04 mg/g) в сравнение с останалите растителни части.

НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ:

- Zheleva – Dimitrova, *et al.* Simultaneous determination of benzophenones and gentisein in *Hypericum annulatum* Moris by high-performance liquid chromatography. *Phytochem. Anal.*, 2007 – под печат.

Научният отчет е приет с **ОТЛИЧНА** оценка по скалата на Съвета по медицинска наука.

1.44. Договор № 29/2006 г. на МУ – София

НАУЧНО НАПРАВЛЕНИЕ: Фармакогнозия и ботаника

ТЕМА НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ПРОЕКТ: Биотехнологично и фитохимично проучване на българския ендемит *Linum. tauricum* Willd. ssp. *linearifolium*

ПЕРИОД НА ФИНАНСОВА ПОДДКРЕПА: 2006 г.

ВОДЕЩ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ: доц. д-р Илиана Илиева Йонкова

ЧЛЕНОВЕ НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ЕКИП:

- Стефан Цветков Нинов, главен асистент, ФФ, Катедра по Фармакогнозия;
- Николай Петков Василев, докторант, ФФ, Катедра по Фармакогнозия;
- Искра Антонова Антонова, биолог, ФФ, Катедра по Фармакогнозия.

АДРЕС ЗА КОНТАКТИ: Фармацевтичен факултет, ул. Дунав 2, 1000 София

БАЗОВА ОРГАНИЗАЦИЯ: Фармацевтичен факултет, Катедра по Фармакогнозия и ботаника

РЕЗУЛТАТИ:

Фитохимичното проучване на *Linum tauricum* ssp. *linearifolium* (Linaceae) доведе до идентифициране на podophyllotoxin, 6-methoxypodophyllotoxin, justicidin B and trace of β-peltatin-A-methylether.

Тъй като подофилотоксин е предпочитан прекурсор за полусинтеза на противотуморния препарат etoposide ние създадохме различни калус и суспензионни култури от стерилно покълнали кълнове и ги проучихме за продукция на лигнани. РТОХ и МРТОХ бяха идентифицирани в културите. Двете съединения се изолират за първи път от *in vitro* култури на това растение и са идентифицирани чрез HPLC, UV и LC-MS. Антипролиферативното действие на екстракти бе тествано срещу туморни клетъчни линии (K-562, LAMA-84, HD-MY-Z и EJ) заедно с etoposide като положителна контрола. Екстрактът от *L. tauricum* ssp. *linearifolium* показва значителна цитотоксичност с IC50 в областта от 0,031 до 0,912 µg/ml.

НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ:

- **Ionkova I.**, Antonova I., Momekov G., Fuss E. (2007), Cytotoxic activity of extracts from Bulgarian *Linum* species, *Pharmacognosy Magazine*, in press.

НАУЧНИ ПРОЯВИ:

- **Ionkova I.**, Fuss E. (2007) *Lignans from Linum tauricum ssp. linearifolium and their cytotoxic activity*. Phytopharm 2007, Leiden, Holland, 27-30 June, 2007.

Научният отчет е приет с **ОТЛИЧНА** оценка по скалата на Съвета по медицинска наука.

1.45. Договор № 31/2007 г. на МУ – София

НАУЧНО НАПРАВЛЕНИЕ: Фармакогнозия и ботаника

ТЕМА НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ПРОЕКТ: Фитохимично проучване на вида *Hypericum elegans* Stephan ex Willd, *Guttiferae*

ПЕРИОД НА ФИНАНСОВА ПОДДРЕПА: 2007 г.

ВОДЕЩ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ: Доц. Герасим Милчев Китанов, дф

ЧЛЕНОВЕ НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ЕКИП:

- Гл. асист. Параскев Тодоров Недялков, дф; Фармацевтичен факултет;
- Асист. Димитрина Живкова Желева – Димитрова, Фармацевтичен факултет.

АДРЕС ЗА КОНТАКТИ: Фармацевтичен факултет, Катедра по фармакогнозия и ботаника, ул. Дунав 2, 1000 София, Тел.: +359 2 923 65 02; e-mail: gkitanov@pharmac.acad.bg

БАЗОВА ОРГАНИЗАЦИЯ: Фармацевтичен факултет

РЕЗУЛТАТИ:

Видът Hypericum elegans Stephan ex Willd. е тревисто растение, разпространено на Балканския полуостров, Мала Азия, Източна и Средна Европа. Предишни проучвания на този вид показват присъствието на кондензирани антрахинони – хиперицин и псевдохиперицин, флавоноида кверцетин-3-О-рамнозид (кверцитрин) и е доказано присъствието на ксантоновите С-гликозиди – мангиферин и изомангиферин. От надземната част на растението са изолирани нов бензофенонов О-рамнозид (елегафенонозид), както и известните бензофенонови О-гликозиди – хиперикофенонозид и неоанулатофенонозид. Изолирани са също и флавоноидите: кемпферол, кверцетин, изокверцитрин, I-3,II-8-биапигенин, кверцитрин, хиперозид и рутин, както и ксантона норатириол. Структурата на новото съединение е определена чрез ИЧ-, УВ-спектроскопия, мас-спектрометрия, киселинна хидролиза, ТСХ-сравняване с автентични свидетели, ¹³C- и ¹H-ЯМР, DEPT₁₃₅, ¹H-¹H- COSY, ¹³C-¹H-НЕТCOR-техники.

НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ:

- Желева-Димитрова Д. *Фенолни съединения в представители от род Hypericum L. (Guttiferae)*. Дисертация за образователната и научна степен доктор. София, 2008;
- Nedialkov P., et al. *Benzophenone O-glycosides from Hypericum elegans*. Nat. Prod. Res. (submitted).

НАУЧНИ ПРОЯВИ:

- Zheleva-Dimitrova D., et al. *Benzophenone O-glycosides from Hypericum elegans*. 5th Conference on Medicinal and Aromatic Plants of Southeast European Countries. Brno, Czech Republic, 2-5 September, 2008.

Научният отчет е приет с **ОТЛИЧНА** оценка по скалата на Съвета по медицинска наука.

1.46. Договор № 37/2007 г. на МУ – София

НАУЧНО НАПРАВЛЕНИЕ: Фармакогнозия и ботаника

ТЕМА НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ПРОЕКТ: Проучване потенциала на различни щамове *Agrobacterium rhizogenes* при генетични трансформации in vitro в лечебни растения и влиянието им върху продукцията на биологично активни вещества

ПЕРИОД НА ФИНАНСОВА ПОДКРЕПА: 2007 г.

4. ВОДЕЩ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ: Доц. д-р Илиана Илиева Йонкова

ЧЛЕНОВЕ НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ЕКИП:

- Доц. д-р Илиана Илиева Йонкова, преподавател, ФФ, Катедра по Фармакогнозия;
- Гл. асист. Стефан Цветков Нинов, преподавател, ФФ, Катедра по Фармакогнозия;
- Биолог Искра Антонова Антонова, специалист, ФФ, Катедра по Фармакогнозия;
- Кръжочник-дипломант Диляна Бойкова Бойчева, ФФ, Катедра по Фармакогнозия;
- Кръжочник-дипломант Николай Алеков Доспатлиев, ФФ, Катедра по Фармакогнозия;
- Кръжочник-дипломант Ани Панайотова Андреева, ФФ, Катедра по Фармакогнозия;
- Кръжочник-дипломант Павлин Митков Петков, ФФ, Катедра по Фармакогнозия;
- Кръжочник-дипломант Станислава Дамянова Крънжалова, ФФ, Катедра по Фармакогнозия.

АДРЕС ЗА КОНТАКТИ: Фармацевтичен факултет, ул. Дунав 2, 1000 София

БАЗОВА ОРГАНИЗАЦИЯ: Фармацевтичен факултет, катедра по Фармакогнозия и ботаника

РЕЗУЛТАТИ:

Hairy root култури бяха инициирани от листни експлантати на *Linum tauricum* ssp. *Tauricum*, *Linum leonii*, *Linum narbonne* чрез инфектиране с *Agrobacterium rhizogenes*. Различни бактериални щамове от *Agrobacterium rhizogenes* - TR 105 и ATCC 15834 бяха оценени относно способността им за индуциране на трансформирани hairy roots в *Linum* видове. Тези различни щамове варират във вирулентността за индукция на hairy roots в този растителен вид. Acetosyringone бе добавен в хранителната среда за увеличаване честотата в индукцията на hairy root. Растежната кинетика на трансгенните корени показват подобни растежни криви, с максимален растеж, в експоненциалната фаза - между 17 и 20 ден. Трансформационната природа на тъканите бе доказана чрез продукция на орпигени. Установено бе, че лигнановата продукция при различните коренови линии е растежно зависима. Културите от *Linum tauricum* продуцират до 2.6% от лигнана 4'-demethyl-6-methoxyrodophyllotoxin (4'-DM-MPTOX) и до 3.5% от лигнана 6-methoxyrodophyllotoxin (6MPTOX) спрямо сухо тегло, което е 10 до 12 по-високо в сравнение с клетъчни суспензии от този вид. Трансформираните култури показват значителни разлики в

лигнановото съдържание. Най високи количества от 4'-DM-MPTOX и MPTOX бяха установени в кореновите линии, индуцирани чрез щам ATCC 15834. Бързо нарастващи коренови линии бяха селектирани за увеличаване продукцията на лигнани.

НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ:

- Ionkova I., Fuss E. (2008). *Influence of different strains of Agrobacterium rhizogenes on induction of hairy roots and lignan production in Linum tauricum ssp. tauricum*, Pharmacognosy Magazin (submitted).

Научният отчет е приет с **ОТЛИЧНА** оценка по скалата на Съвета по медицинска наука.

1.47. Договор № 18/2007 г. на МУ – София

НАУЧНО НАПРАВЛЕНИЕ: Фармакогнозия и ботаника. Фармакология и токсикология. БАВ и лекарства

ТЕМА НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ПРОЕКТ: Фитохимично и фармакологично проучване на *Astragalus hamosus* L. (fabaceae)

ПЕРИОД НА ФИНАНСОВА ПОДКРЕПА: 2007 г.

ВОДЕЩ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ: Проф. Стефан Димитров Николов, дфн

ЧЛЕНОВЕ НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ЕКИП:

- Гл. асистент Илина Николаева Кръстева, дф; Катедра по фармакогнозия, Фармацевтичен факултет;
- Гл. асистент Спиро Михайлов Константинов, дф; Катедра по фармакология и токсикология, Фармацевтичен факултет;
- Ст. асистент Георги Цветанов Момеков, Катедра по фармакология и токсикология, Фармацевтичен факултет;
- Теодора Николаева Атанасова, клиничен лаборант; Катедра по фармакология и токсикология, Фармацевтичен факултет.

АДРЕС ЗА КОНТАКТИ: Фармацевтичен факултет, ул. Дунав 2, 1000 София; Тел.: +359 2 923 65 52

БАЗОВА ОРГАНИЗАЦИЯ: Фармацевтичен факултет, катедра по фармакогнозия

РЕЗУЛТАТИ:

При фитохимично изследване на етилацетатен и бутанолен екстракти, получени от надземните части на *A. hamosus*, са изолирани четири вещества: два флавоноида, едно фенолно съединение и смес от два сапонины. Един от изолираните флавоноида е идентифициран като 7-О-метил-кемпферол 4'- β -D-галактопиранозид (рамноцитрин 4'- β -D-галактопиранозид). Структурата на другия флавоноид е частично определена като рамноцитрин 3-О-L-рамнозил-О-D-глюкопиранозид.

Антипролиферативната активност на флавоноловия гликозид рамноцитрин 4'- β -D-галактопиранозид и сапониновата смес е изследвана върху човешки туморни клетъчни линии с

помощта на МТТ-тест. Установи се, че сапониновата смес предизвиква концентрационно-зависимо потискане на пролиферативната активност на малигнено-трансформирани клетки, докато флавоноидът проявява само маргинален ефект. Тези данни са потвърдени с ELISA тест за определяне на характерните за апоптозата ДНК-фрагментация, след третиране със тестовите съединения. Сапониновата смес индуцира в по-висока степен апоптозата, в сравнение с флавоноида.

Цитопротективните действия на флавоноида са изследвани чрез МТТ – тест при модели с гентамицин и цисплатин-индуцирана нефротоксичност върху човешки бъбречни клетки 293Т. Резултатите показват, че при едновременно прилагане на веществото с cisplatin или gentamicin се наблюдава изразена протекция на бъбречните клетки срещу цитотоксичните ефекти на нефротоксичните лекарства след 72 часа инкубационен период.

НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ:

- Nikolov S., et al. *Exploitation of the Bulgarian flora's biodiversity as a source of immunomodulatory and/or antineoplastic agents: current challenges and perspectives*. Biotechnology & Biotechnological Equipment, 21, 2007, 4, 471-477;
- Krasteva I., et al. *Antiproliferative effects of a flavonoid and saponins from Astragalus hamosus against human tumor cell lines*. Pharmacognosy Magazine, 2008 – submitted.

НАУЧНИ ПРОЯВИ:

- Krasteva I., et al. *Cytoprotective effects of a new flavonoid from Astragalus hamosus*. Fourth Congress of Pharmacy of Macedonia with International Participation, Ohrid-Macedonia, September 26-30, 2007. Macedonian Pharmaceutical Bulletin, Vol. 53, 1-2, p. 288.

Научният отчет е приет с **ОТЛИЧНА** оценка по скалата на Съвета по медицинска наука.

1.48. Споразумение № 3/2006 г. по Договор № 23/2005 г. на МУ – София

НАУЧНО НАПРАВЛЕНИЕ: Технология на лекарствата

ТЕМА НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ПРОЕКТ: Получаване и охарактеризиране на температурно-чувствителни полимерни наночастици с индометацин на база поли(етиленоксид)-поли(N-изопропилакриламид) (PEO-PNIPAA)

ПЕРИОД НА ФИНАНСОВА ПОДКРЕПА: 2006 г.

ВОДЕЩ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ: Виктория Искрова Михайлова, доктор

ЧЛЕНОВЕ НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ЕКИП:

- Любомир Жечков Иванов, ст. асистент, Фармацевтичен факултет, МУ-София;
- Марица Константинова Радулова, специалист, Фармацевтичен факултет, МУ-София.

АДРЕС ЗА КОНТАКТИ: Фармацевтичен факултет, МУ – София, ул. Дунав 2, 1000 София, Тел.: +359 2 9236 546

БАЗОВА ОРГАНИЗАЦИЯ: Фармацевтичен факултет, Катедра по Технология на лекарствените продукти с биофармация

РЕЗУЛТАТИ:

Проведени бяха изследвания за охарактеризиране на температурно-чувствителни полимерни наночастици на база присадени съполимери поли(N-изопропилакриламид)-поли(етилен оксид) (PNIPA-g-PEO) с различна структура (съдържащи морфолин, додецилови вериги и хетерогребеновидни) като системи за доставяне на индометацин (ИМС). Съдържанието на странични вериги PEO, чиято молекулна маса беше 2000, варираше в концентрационния интервал 0.3 - 2.5 mol%. Известно е, че PNIPA-g-PEO присадени съполимери образуват наночастици с мицеларна структура над температурата на фазов преход (T_{tr}). Ние установихме, че натоварени с ИМС наночастици могат да се приготвят под T_{tr} на присадените съполимери. При температури между 5 и 22°C беше постигната висока степен на натоварване чрез диализен и нанопреципитационен метод. Чрез FTIR-IR спектроскопия на ИМС/ PNIPA-g-PEO наночастици бяха доказани значителни взаимодействия между ИМС и съполимера. Тези взаимодействия - водородни връзки и хидрофобни взаимодействия, индуцират образуването на натоварените наночастици. SEM изследвания показаха, че ИМС/PNEM наночастици се характеризират със сферична форма, гладка повърхност и наноскопски размери. Най-подходящ органичен разтворител за приготвяне на наночастици с малък размер (50-80nm) е етанол. Установено беше, че процесът на освобождаване на индометацин от наночастиците във фосфатен буфер с pH 6.2 и 7.4 зависи от температурата и pH. Забавено освобождаване, без начални високи нива беше наблюдавано в интервал от 24 часа. Потвърден беше *in vitro* нисък цитотоксичен ефект на PNIPA-g-PEO съполимер при HEK-293 Т човешки бъбречни клетки за период от 72 часа.

НАУЧНИ ПРОЯВИ:

- Michailova V., Iliev P., Berlinova I., Titeva S., Ivanov L., Buyukliev R., Momekov G. *Indomethacin-loaded thermally-responsive nanoparticles. Preparation and characterization.* Pharmaceutical Science World Congress, Amsterdam, 22-25 April 2007.
- Titeva S., Michailova V., Ivanov L., Momekov G., Buyukliev R., Iliev P., Berlinova I. *Indomethacin-loaded thermally-responsive nanoparticles. Drug release behavior.* Pharmaceutical Science World Congress, Amsterdam, 22-25 April 2007.

Научният отчет е приет с **ВИСОКА** оценка по скалата на Съвета по медицинска наука.

1.49. Договор № 24/2007 г. на МУ – София

НАУЧНО НАПРАВЛЕНИЕ: Технология на лекарствата

ТЕМА НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ПРОЕКТ: Създаване на дълго циркулиращи липозоми като носители на противотуморни лекарствени вещества. Технологично, биофармацевтично и фармакокинетично охарактеризиране

ПЕРИОД НА ФИНАНСОВА ПОДКРЕПА: 2007 г.

ВОДЕЩ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ: Доц. Николай Георгиев Ламбов, дф

ЧЛЕНОВЕ НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ЕКИП:

- Доц. Николай Георгиев Ламбов, дф; Катедра по Технология на лекарствените средства с биофармация, Фармацевтичен Факултет;
- Ст. асист. Деница Богомилова Момекова, Катедра по Технология на лекарствените средства с биофармация, Фармацевтичен Факултет;

- Гл. асист. Георги Цветанов Момеков, дф; Катедра по Фармакология, фармакотерапия и токсикология, Фармацевтичен Факултет;
- Ст. н.с. II ст. Станислав Милетиев Рангелов, дф; Институт по полимери, БАН.

АДРЕС ЗА КОНТАКТИ: Катедра по Технология на лекарствените продукти с биофармация, Фармацевтичен факултет, ул. Дунав 2, 1000 София; Тел. (сл.): +359 2 9236 525

БАЗОВА ОРГАНИЗАЦИЯ: Фармацевтичен факултет

РЕЗУЛТАТИ:

Настоящият проект бе насочен към проучване на възможностите за стерично стабилизиране на конвенционални и рН-чувствителни липозоми чрез етерно свързани съполимери на основата на полиоксиетилен, носещи липидоподобни звена. Липозомните състави на бяха приготвени по модифициран вариант на филм-хидратиращия метод и бяха охарактеризирани чрез динамично светло разсейване и крио-ТЕМ. Размерите на приготвените липозоми бяха от порядъка на 120-170 nm. При всички изследвани състави бе установена хомогенност по отношение на разпределението по размери с индекс на дисперсност $< 0,1$. Крио-ТЕМ изследването на липозомите показва, че основните наблюдавани обекти са добре разделени униламеларни липозоми. Бе установена границата на насищане на мембраните със съполимерите при съдържание до 7,5 mol % и в някои случаи до 10 mol %. Изследванията върху спонтанното изтичане на флуоресцентни маркери от липозомите показаха, че включването на тестваните съполимери не нарушава резервоарните функции на конвенционалните липозоми и рН-зависимата дестабилизация на рН-чувствителните везикули. Проведеното флуоресцентно микроскопско изследване на липозомо-клетъчните взаимодействия показва, че повърхностно стабилизираните липозоми запазват способността си да се адсорбират или да се интернализират в MGH-U1 клетки. Биосъвместимостта на изследваните съполимери бе проучена при *in vitro* тест системи. Свободните и включените в липозоми $(\text{DDGG})_2(\text{EO})_{115}$ и $(\text{DDGG})_4(\text{EO})_{114}$ показаха профил на безопасност сравним с този на конвенционалния ПЕГ-липид DSPE-PEG2000 – те практически са лишени от цитотоксична и хемолитична активност. Включването на перспективния съполимер $(\text{DDGG})_4(\text{EO})_{114}$ в DPPC- и DOPE:CHEMs-липозоми значително удължи времето на циркулация и намали секвестрирането на липозомите в органите на ПЕС (черен дроб и слезка) след венозно приложение при плъхове Wistar. При това по отношение удължаване на времето на циркулация съполимерът бе много по-ефективен в сравнение с конвенционалния ПЕГ-липид DSPE-PEG2000. С помощта на генериране на амониев транс-мембранен градиент бе постигнато ефективно натоварване на необвити и стерично стабилизирани липозоми с mitoxantrone.HCl и daunorubicin.HCl (ефективност на натоварване $>95\%$). Цитотоксичните ефекти на включения в липозоми mitoxantron.HCl бяха оценени върху спектър от човешки туморни клетъчни линии, при което бе установено известно изместване на кривите доза-ефект към по-високите концентрации. Независимо от това при 5 дневна инкубация наблюдаваната активност бе сравнима с тази на свободния цитостатик. Липозомалният mitoxantron показва по-ниски индекси на резистентност в сравнение със свободното лекарствено вещество при клетъчната линия HL-60/Dox, характеризираща се с множествена лекарствена резистентност.

НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ:

- Momekova D., et al. *Long-circulating, pH-sensitive liposomes sterically stabilized by copolymers bearing short blocks of lipid-mimetic units*. Eur. J. Pharm. Sci. **32**, 2007, 308-317;
- Momekova D., et al. *Effects of amphiphilic copolymers bearing short blocks of lipid-mimetic units on the membrane properties and morphology of DSPC liposomes*. J. Disp. Sci. Techno., **28**, 2008, № 8 – под печат;

- Momekova D., et al. *In vitro biocompatibility study of free and liposomally-grafted copolymers bearing short blocks of aliphatic lipid-mimetic units – cytotoxicity and hemolytic activity*. J. Drug Del. Sci. Technol. **17**, 2007, № 6, 393-397.

НАУЧНИ ПРОЯВИ:

- Momekova D., et al. *Effects of amphiphilic copolymers bearing short blocks of lipid-mimetic units on the membrane properties and morphology of DSPC liposomes*. 3rd World Congress of the Board of Pharmaceutical Sciences of FIP (PSWC), Amsterdam, the Netherlands, 22-25 April 2007 (on CD-ROM).

Научният отчет е приет с **ОТЛИЧНА** оценка по скалата на Съвета по медицинска наука.

1.50. Споразумение № 2/2006 г. по Договор № 25/2004 г. на МУ – София

НАУЧНО НАПРАВЛЕНИЕ: Химичен анализ. Биохимия. Метаболизъм

ТЕМА НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ПРОЕКТ: Разработване на метод за едновременно определяне концентрацията на полиамини, катехоламини и аминокиселини в биологични проби чрез високоефективна течна хроматография (HPLC)

ПЕРИОД НА ФИНАНСОВА ПОДКРЕПА: 2006 г.

ВОДЕЩ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ: Стефан Светозаров Петров, асистент

ЧЛЕНОВЕ НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ЕКИП:

- Дарина Веселинова Константинова, докторант, Медицински Факултет, Катедра по Химия и Биохимия, ул. Здраве 2, 1431 София.

АДРЕС ЗА КОНТАКТИ: Медицински Факултет, Катедра по Химия и Биохимия, ул. Здраве 2, 1431 София

БАЗОВА ОРГАНИЗАЦИЯ: Медицински Факултет, Катедра по Химия и Биохимия, ул. Здраве 2, 1431 София

РЕЗУЛТАТИ:

Разработихме бърз и чувствителен ВЕТХ-флуоресцентен метод за едновременен анализ на аминокиселини, полиамини, катехоламини и метанефрини. Всички анализи са проведени след дериватизация с 9-флуоренилоксикарбонил хлорид (Fmoc-Cl). Като вътрешен стандарт използвахме 2-аминохептанова киселина. Разделянето на 21 аминокиселини (AA), 4 полиамина (PA), 5 катехоламина (CA) и метанефрина (MN) се извършва за 38 мин. Разработения прост хроматографски метод за едновременен анализ на аминокиселини, полиамини, катехоламини и метанефрини е приложим при анализ на тези съединения в биологични проби. Това е първият описан в литературата метод, който позволява едновременното определяне на тези диагностично значими групи вещества. Приложението на описания метод за определяне на AA, PA, CA и MN е демонстрирано с анализ на проби от серуми и урина.

НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ:

- Lozanov V., Benkova B., Mateva L., Petrov S., Popov E., Slavov C., Mitev V. *Single run analysis of amino acids, polyamines, catecholamines and metanephries as 9-fluorenylmethyloxycarbonyl derivatives by high performance liquid chromatography*. Department of Chemistry and Biochemistry, Medical University of Sofia, 2 Zdrave Str., 1431 Sofia, Bulgaria;

Department of Urology, UMHAT "Alexandrovska", Medical University of Sofia, 1 St. G. Sofiisky Bulv, 1431 Sofia, Bulgaria.

Научният отчет е приет със **ЗАДОВОЛИТЕЛНА** оценка по скалата на Съвета по медицинска наука.

1.51. Договор № 14/2007 г. на МУ – София

НАУЧНО НАПРАВЛЕНИЕ: Химичен анализ. Хранене. Биохимия. Метаболизъм

ТЕМА НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ПРОЕКТ: Анализ на биогенни амини в популярни български храни и напитки

ПЕРИОД НА ФИНАНСОВА ПОДКРЕПА: 2007 г.

ВОДЕЩ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ: Стефан Светозаров Петров, асистент

ЧЛЕНОВЕ НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ЕКИП:

- Стефан Светозаров Петров, инженер-химик, асистент; Медицински Факултет, Катедра по Химия и Биохимия;
- Людмила Владимирова Матева, инженер-химик, докторант; Медицински Факултет, Катедра по Химия и Биохимия.

АДРЕС ЗА КОНТАКТИ: Медицински Факултет, Катедра по Химия и Биохимия, Здраве 2, София 1431, сл. тел.: +359 2 9172 518

БАЗОВА ОРГАНИЗАЦИЯ: Медицински Факултет, Катедра по Химия и Биохимия

РЕЗУЛТАТИ:

Разработихме нова оригинална методика за едновременен анализ на полиамини, аминокиселини и биогенни амини. Разработената методика приложихме при изследване на 20 вида бира, 10 червени и 15 бели вина. Концентрациите на полиамини и биогенни амини в изследваните проби отговарят на изискванията на Европейският съюз. Методиката беше приложена и за изследване на вина, подложени на допълнителни обработки, с цел придаване на вкусовите качества на виното. При тези вина се наблюдава увеличение на концентрациите на полиамините и биогенните амини.

Разработихме и методика за анализ на аминотиоли, която беше приложена за вина. Най-същественото от получените резултати е че за първи път (според известните ни литературни данни) бе доказано наличие на хомоцистеин във вино. Което може да има връзка с установени факти, а именно, че консумацията на вино води до повишаване на нивата на хомоцистеин в плазмата. Понастоящем няма никакви данни относно това дали наличният в храни и напитки хомоцистеин се усвоява от организма.

Научният отчет е приет с **ВИСОКА** оценка по скалата на Съвета по медицинска наука.

1.52. Договор № 14/2006 г. на МУ – София

НАУЧНО НАПРАВЛЕНИЕ: Фармакология и токсикология. Болка. Анестезиология и реанимация. ЦНС. Невронауки и поведение

ТЕМА НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ПРОЕКТ: Ефекти на нестероидни (фито-) и стероидни естрогени върху ноцицепция/хипералгезия и възпалителна реакция: значение на пола и генетичния терен

ПЕРИОД НА ФИНАНСОВА ПОДКРЕПА: 2006. г.

ВОДЕЩ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ: Проф. д-р Мила Василева Власковска, дм, дмн

ЧЛЕНОВЕ НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ЕКИП:

- Д-р Славина Кирилова Сурчева, дм – Катедра по Фармакология, МФ;
- Николай Светославов Янев - докторант към Катедра по Фармакология, МФ;
- Милка Аспарухова Нашар – докторант към Институт по Невробиология, БАН и Катедра по Фармакология;
- Иван Георгиев Койчев – студент по медицина;
- Николай Лъчезаров Сурчев – студент по медицина;
- Милко Милев – студент по медицина.

АДРЕС ЗА КОНТАКТИ: проф. д-р М. Власковска, Катедра по Фармакология и токсикология, Медицински Факултет, ул. Здраве 2, 1431 София; тел: +359 2 9172 606; мобилен: +359 888 443 357

БАЗОВА ОРГАНИЗАЦИЯ: Деканат на МФ, Катедра по Фармакология и токсикология

РЕЗУЛТАТИ:

Експериментите са проведени върху полово зрели, кастрирани мъжки и женски плъхове породи Sprague Dawley и Wistar. Възпалителна хипералгезия и оток се предизвикваха с 0.1% карагеенан. Кастрираните животни са третирани s.c. 21 дни с 2.5 mg/kg 17- β -estradiol, 1 mg/kg Genistein, 10 mg/kg Naringenin и Metamizol 150 mg/kg i.p. Промени в ноцицепцията и възпалителна хипералгезия са изследвани с HP (hot plate), TF (tail Flick), PPT (paw pressure test), incapacitance test (Ugo Basile, Italy). Модулирането на възпалителната реакция се отчиташе плетизмометрично. Фитоестрогените genistein и naringenin, подобно на 17- β -estradiol понижават болковия праг при Sprague Dawley плъховете, без съществени промени при Wistar. Фитоестрогените засилват механичната хипералгезия и карагеенаин предизвикания оток по-силно изразено при женските Sprague Dawley плъхове. Genistein и Naringenin повишават аналгетичния ефект на Metamizol с и без карагеенин по-силно изразено при мъжките Sprague Dawley плъхове. Третирането с фитоестрогени и естрадиол води до повишаване експресията на NOS, c-fos и понижаване на TH по-силно при женските, което корелира с промените в болковия праг. Тези данни показват, че генетичните особености, половия диморфизъм и естрогените повлияват болковия праг, възпалителната реакция и аналгетичния ефект на Metamizol по различен начин, което трябва да се отчита при индивидуализиране терапията на болката.

НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ:

- Нашар М. Защитена дисертация на 31.05.2007 г. с научни ръководители: Л. Казаков, М. Власковска на тема: *Влияние на фитоестрогените генистеин и нарингенин и 17- β -естрадиол върху болковата чувствителност, инфламаторна хипералгезия и метамизоловата аналгезия*. Фармакологични и имунохистохимични изследвания;
- Nashar, M., Surcheva, S., Vlaskovska, M., Kasakov, L. *Effect of naringenin on nociception. Gender related responses*. Comp. Rend. Acad. Bulg. Sci. 59, 1089 -1094, 2006;

- Nashar, M., Vlaskovska, M., Bozhilova-Pastirova, A., Kasakov, L. *Behavioral and immunohistochemical investigations of the effects of phytoestrogens on pain, analgesia, and inflammation. Gender dependency.* Neurophysiology, 38 \4\, 350-353, 2006;
- Нашар М., Сурчева С., Милев М., Янев Н., Власковска М., Казаков Л. *Ефект на фитоестрогени и естрогени върху болковия праг и аналгетичния ефект на аналгин и морфин.* Списание на Българско Онкологично Дружество, 1, 51 – 55, 2007.

НАУЧНИ ПРОЯВИ:

- Nashar M., Surcheva S., Vlaskovska M., Kasakov L. *Effect of phytoestrogen naringenin on nociceptive and inflammatory pain in rat models of normo- and hyperalgesia.* III National Conference for the treatment of pain, 29.06 -01.07. 2006, Borovetz, Abstr.p. 42;
- Nashar M., Nikolov N., Yanev N., Vlaskovska M., Kasakov L. *The effect of phytoestrogens genistein on nociceptive and inflammatory pain in rat models of normo-and hyperalgesia.* III National Conference for the treatment of pain, 29.06 -01.07. 2006, Borovetz, Abstr.p. 42;
- Nashar M., Vlaskovska M., Kasakov L. *Effect of phytoestrogens genistein and naringenin on nociception. Gender related responses.* Abstract book: p. 101, In: The Physiological Society – International Workshop: Study of nociception, 04-07 June, 2006, Kiev, Ukraine;
- Nashar M., Surcheva S., Kraevski P., Philipova Tz., Bozhilova A., Vlaskovska M., Kasakov L. *Sex hormone modulation of pain and analgesia.* Eur. J. Pain, vol.10 (suppl1), S88-S89, 2006. 5th Congress of the European Federation of IASP Chapters (EFIC), 13-16 September, 2006, Istanbul, Turkey.

Научният отчет е приет с **ОТЛИЧНА** оценка по скалата на Съвета по медицинска наука.

1.53. Договор № 11/2007 г. на МУ – София

НАУЧНО НАПРАВЛЕНИЕ: Фармакология и токсикология. БАВ и лекарства

ТЕМА НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ПРОЕКТ: Проучване на клетъчните и молекулни механизми на действие на цитотоксични платинови, паладиеви и рутениеви метални координационни съединения

ПЕРИОД НА ФИНАНСОВА ПОДКРЕПА: 2007 г.

ВОДЕЩ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ: Проф. Маргарита Христова Караиванова, дмн

ЧЛЕНОВЕ НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ЕКИП:

- Академик Панайот Ранков Бончев, дхн; Катедра по Аналитична химия, СУ "Климент Охридски";
- Евдокия Александрова Пашева, дхн, ст.н.с II ст.; ИМБ, БАН;
- Георги Цветанов Момеков, дф, главен асистент, Катедра по Фармакология, фармакотерапия и токсикология, ФФ, МУ – София;
- Биолог Йордана Райчева Тодорова, специалист; ИМБ, БАН;
- Доц. Галина Георгиева Генчева, доктор; Катедра по аналитична химия, СУ "Климент Охридски";

- Проф. Соня Харутюн Арпаджан – Ганева, дхн; Катедра по Аналитична химия, СУ ”Климент Охридски”;
- Даниела Цветанова Цекова, доктор, гл. асистент; Катедра по аналитична химия, СУ ”Климент Охридски”;
- Биляна Пламенова Малджанска, студент по фармация; ФФ, МУ – София.

АДРЕС ЗА КОНТАКТИ: Катедра по Фармакология, фармакотерапия и токсикология, ФФ, МУ – София ул. Дунав 2, 1000 София; Тел. (сл.): +359 2 9236 509

БАЗОВА ОРГАНИЗАЦИЯ: Фармацевтичен факултет; Катедра по фармакология, фармакотерапия и токсикология

РЕЗУЛТАТИ:

Представения проект е насочен към проучване на фармакодинамичните особености на няколко несходни с cisplatin – метални комплекси: 2 стабилни комплекса на платина(III) с хематопорфирин, полиядрен платинов комплекс с креатинин, диядрен комплекс на Pt(II) с имидазоилдиндиндионови лиганди, диядрен комплекс на Pd(II/III) с хематопорфирин и два нови рутениеви комплекса са хетероарилни лиганди. Цитотоксичните ефекти на новите комплекси са проучени при туморни и бъбречни клетки. Бе установена концентрационно-зависима цитотоксичност при спектър от клетъчни линии, представителни за някои важни типове злокачествени заболявания при човека. При това комплексите на платина(III) с порфирины, диядреният Pt(II) комплекс и рутениевото съединение Th-4 показаха по-висока активност, която бе сравнима с тази на референтното лекарство cisplatin. Порфириновият комплекс 2 демонстрира значително по-изразена способност да пенетрира в туморни клетки, в сравнение с cisplatin. Съпоставянето на профилите на чувствителност на новите комплекси и cisplatin, с помощта на NCI COMPARE методиката показват, че новите съединения се характеризират с алтернативен спектър на противотуморна активност при системи in vitro. Двата Pt(III) комплекса с хематопорфирин показаха по-слабо изразена цитотоксичност срещу човешката ембрионална клетъчна линия с бъбречен произход HEK293T, в сравнение с cisplatin. Проведено ELISA проучване на степента на фрагментация на геномната ДНК показва, че цитотоксичността на подбрани съединения зависи от способността им да индуцират апоптоза. Способността на някои от комплексите да модифицират едноверижен ДНК фрагмент от 40 н.б. бе проучена при системи in vitro и бе установено, че способността им да образуват адукти корелира с цитотоксичните и проапоптотичните им свойства. При това е интересно, че независимо от липсата на структурно сходство с cisplatin ДНК-адуктите на новите съединения се разпознават и отстраняват от системата на “nucleotide excision repair” което е индикация за фармакологични сходства с конвенционалните планарни платинови цитостатици.

Представените данни показват, че подобно на cisplatin цитотоксичните ефекти на изследваните метални комплекси са медиранни от свързване с ДНК и индукция на апоптоза. Представените резултати показват противотуморния потенциал на представените комплекси с хетероциклени или полиаминни, характеризиращи се с отсъствие на структурно сходство с cisplatin-което налага тяхното по-задълбочено фармакологично проучване. Порфириновият комплекс 2 е особено перспективен за бъдещи изследвания поради благоприятните си характеристики – по-нисък нефротоксичен потенциал, и значително по-изразена способност да се натрупва в туморни клетки, в сравнение с референтното лекарство cisplatin, които обуславят възможности за насочено биоразпределение и по-благоприятен профил на лекарствена безопасност в сравнение с клинично-прилаганите платинови комплекси.

НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ:

- Momekov, G., Urinova I., Pasheva E., Bakalova A., Varbanov H., Ferdinandov D., Ivanov D., Konstantinov S. *In vitro biochemical and pharmacological evaluation of a novel cytotoxic dinuclear Pt(II) complex with 3-amino-5-methyl-5-phenylhydantoin: cytotoxicity, induction of apoptosis, DNA-binding and processing of the DNA adducts*. Ann. New York Acad. Sci. (In press);
- Momekov, G., Urinova I., Pasheva E., Gencheva G., Tsekova D., Arpadjan S., Bontchev P., Karaivanova M. *Cellular pharmacology of cytotoxic monomeric platinum(III) hematoporphyrin IX complexes: antineoplastic activity, DNA platination and repair, cellular accumulation and induction of apoptosis*. Anti-Cancer Drugs (Submitted).

НАУЧНИ ПРОЯВИ:

- Momekov, G., Urinova I., Pasheva E., Bakalova A., Varbanov H., Ferdinandov D., Ivanov D., Konstantinov S. *In vitro biochemical and pharmacological evaluation of a novel cytotoxic dinuclear Pt(II) complex with 3-amino-5-methyl-5-phenylhydantoin: Cytotoxicity, induction of apoptosis, DNA-binding and nucleotide excision repair of the DNA adducts*. Apoptosis World, 2008, From Mechanisms to Applications. Luxembourg, 2008;
- Даскалов Г. (Научни ръководители Г. Момеков, Г. Генчева) *Проучване на клетъчната фармакология на октаедрични комплекси на платина(III) с хематопорфириин IX*. Фармацевтичен факултет, МУ-София, Студентска научна сесия, София, 2007.

Научният отчет е приет с **ОТЛИЧНА** оценка по скалата на Съвета по медицинска наука.

1.54. Договор № 3/2007 г. на МУ – София

НАУЧНО НАПРАВЛЕНИЕ: Фармакология и токсикология. БАВ и лекарства. ЦНС. Невронауки и поведение

ТЕМА НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ПРОЕКТ: Ефекти върху телесната температура на лекарства с ГАВА-миметично действие при експериментални модели на плъхове

ПЕРИОД НА ФИНАНСОВА ПОДДРЕПА: 2007 г.

ВОДЕЩ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ: Проф. д-р Красимира Симеонова Якимова, дм, дмн

ЧЛЕНОВЕ НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ЕКИП:

- Румен Павлов Николов – главен асистент;
- Диана Атанасова Папазова – кръжочник, студент по медицина IV курс;
- Тодор Мирославов Попов – кръжочник, студент по медицина III курс;
- Соня Кирилова Иванова – химик.

АДРЕС ЗА КОНТАКТИ: Катедра по фармакология и токсикология, Медицински факултет, Медицински университет – София; ул. Здраве 2, 1431 София, Тел.: +359 2 951 56 52

БАЗОВА ОРГАНИЗАЦИЯ: Катедра по фармакология и токсикология – Медицински факултет, Деканат на МФ

РЕЗУЛТАТИ:

Гама-аминомаслената киселина (ГАМК) играе роля в централните терморегулаторни пътища. ГАМК може също да модулира невротрансмисионните процеси на нивото на терморегулаторния център – преоптичната област на предния хипоталамус (РО/АН). Температурната чувствителност на невроните в РО/АН подлежи на пластични промени, които са предпоставка за регулирането на телесната температура при различни условия. Нашите експерименти бяха планирани да определят температурните промени, предизвикани от централно или системно прилагане на ГАМК-ергични лекарства при модели на хипертермия у мъжки плъхове Wistar, както и промените в температурната чувствителност на невроните в РО/АН, предизвикани от изследваните ГАМК-ергични вещества.

В настоящето изследване ние установихме доза-зависима хипотермична реакция у плъхове при централно или системно приложение на вещества с директно ГАМК-ергично действие, както и на вещества, повишаващи синаптичната концентрация на ГАМК. Суперфузията на diazepam, sodium valproate и vigabatrin върху хипоталамични срези от плъхове предизвиква повишаване на температурната чувствителност (ТС) на топло-чувствителните неврони в РО/АН, подобно на други хипотермични вещества. Прилагането на GABA-миметици (diazepam, sodium valproate, vigabatrin, baclofen и muscimol) предизвиква намаляване или блокиране на морфин-индуцираната хипертермия у плъхове. Поради факта, че опиоидите не се свързват с GABA_B-рецепторите и GABA-миметиците не активират опиоидните рецептори, в механизма на описаните взаимодействия, вероятно е включен директен антагонизъм между опиоидната и GABA-ергичната система.

Централните терморегулаторни взаимодействия между GABA-ергичната и опиоидната система се осъществяват, или чрез директен антагонизъм между GABA-рецепторите и опиоидните рецептори, или чрез включване на други централни невромедиатори и невромодулатори в този процес.

НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ:

- Николов Р., Якимова Кр. *Лекарства-индуцирани хипертермични синдроми*. Медицински преглед, 44, 2008, 1, 20-26;
- Nikolov R., Yakimova K. *Effect of GABAmimetic drugs diazepam and valproate on thermoregulation in rats*. Methods Find Exp Clin Pharmacol, 2008 (под печат).
Impact Factor 0,64

НАУЧНИ ПРОЯВИ:

- Popov T., Ferdinandov D., Nikolov R., Yakimova K., Papazova D. *Effects of valproate and diazepam on induced hyperthermia in rats*. 18th European Students Conference, 7-11 October 2007, Berlin, Germany. European Journal of Medical Research, Abstract book, p. 178;
Impact Factor 1,046
- Nikolov R., Yakimova K. *Effects of GABA-mimetic drugs diazepam, valproate, and vigabatrin on rat PO/AN neurons*. IX Национален Конгрес на Българското дружество по физиологични науки, 9-11 ноември 2007 г., Благоевград. Abstract book, p. 42;
- Nikolov R., Yakimova K. *Effects of GABA-mimetic drugs diazepam and valproate on thermoregulation in rats*. IV National Congress of Neuroscience, 3-4 June 2008, Sofia, Bulgaria. (изпратено резюме).

Научният отчет е приет с **ВИСОКА** оценка по скалата на Съвета по медицинска наука.

1.55. Договор № 41/2007 г. на МУ – София

НАУЧНО НАПРАВЛЕНИЕ: Фармакология и токсикология. БАВ и лекарства

ТЕМА НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ПРОЕКТ: Ефект на налтрексон върху имунната функция на овариектомирани плъхове с депресивни промени и с експериментален модел на алкохолизъм

ПЕРИОД НА ФИНАНСОВА ПОДКРЕПА: 2007 г.

ВОДЕЩ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ: Проф. д-р Надка Иванова Бояджиева, дм, дмн

ЧЛЕНОВЕ НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ЕКИП:

- Проф. д-р Надка Иванова Бояджиева, дм, дмн; Катедра по Фармакология и токсикология, МФ, МУ – София;
- Д-р Диана Игнатова Дочева – Дренска, дм, главен асистент; Катедра по Фармакология и токсикология, МФ, МУ – София;
- Д-р Мирослава Георгиева Варадинова, докторант; Катедра по Фармакология и токсикология, МФ, МУ – София;
- Д-р Павлина Андреева Гатева, дм, главен асистент; Катедра по Фармакология и токсикология, МФ, МУ – София;
- Мадлен Борисова Несторова, медицински лаборант, асистент; Катедра по Фармакология и токсикология, МФ, МУ – София;
- Соня Кирилова Иванова, химик; Катедра Фармакология и токсикология, МФ, МУ – София.

АДРЕС ЗА КОНТАКТИ: Катедра по Фармакология и Токсикология, 1431 София, ул. Здраве 2, Медицински факултет, Медицински университет – София; Телефон – +359 2 952 05 39

БАЗОВА ОРГАНИЗАЦИЯ: Медицински Университет-София, Медицински факултет, Катедра по Фармакология и токсикология

РЕЗУЛТАТИ:

Извършени са изследвания върху женски OVX плъхове с депресивна симптоматика и хроничен алкохолен прием, с цел изучаване действието на алкохол и налтрексон върху депресивните симптоми и имунните функции на експерименталните животни. Резултатите показват, че хроничното приемане на алкохол като хранителен режим е свързано с време-зависимо потискане на активността на NK cells. Налтрексон увеличава статистически значимо активността на NK cells. Тези резултати корелират с наши публикувани данни за мъжки плъхове.

Данните от настоящите изследвания демонстрират още, че алкохол потиска статистически значимо пролиферацията на лимфоцити в клетъчна култура активирана с LPS и concanavaline A, както и продукцията на IFN-gamma и IL-6 от култивирани лимфоцити и в серум на експерименталните животни. Нашите резултати показват, че налтрексон инхибира потискащия ефект на алкохола върху изброените параметри на имунната функция.

Посочените данни демонстрират, че хроничният прием на алкохол задълбочава депресивните симптоми на овариектомирани плъхове, изследвани в FST, 8-ръкавен лабиринт и shuttle-box тест. Ние още показахме, че продължителният (30-дневен) прием на налтрексон потиска действието на алкохола върху депресивните симптоми.

Нашата хипотеза е, че при дефицит на естрогени, какъвто е моделът на двустранна овариектомия на плъхове, се развива депресивна симптоматика, която се задълбочава с употребата на алкохол. Налтрексон инхибира действието на алкохол върху посочените депресивни симптоми

и показатели на имунната система. Нашата хипотеза е, че налтрексон блокира механизми на алкохолно токсично влияние върху имунната система. Бъдещи изследвания ще изяснят ролята на налтрексон в подобряване на имунните функции и възможното намаляване и/или предотвратяване развитието на депресивна симптоматика при хроничен алкохолизъм и дефицит на естрогени.

НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ:

- Varadinova M., Drenska D., Boyadjieva N. *Effect of naltrexone on forced swimming test (FST) of rats with chronic alcohol intake*. (2008) Подготвена за печат за списание Доклади на БАН;
- Boyadjieva N., Sarkar D. *Effect of naltrexone on immune system of OVX rats exposed to alcohol*. (2008). В процес на подготовка.

НАУЧНИ ПРОЯВИ:

- Варадинова М., Дренска Д., Бояджиева Н. *Експериментален алкохолизъм на овариетомирани плъхове – изследване върху депресивна симптоматика*. Постер, Юбилейна научна конференция „25 години Медицински Университет Стара Загора”, Стара Загора, България, 25-27 Септември, 2007;
- Varadinova M., Boyadjieva N. *Naltrexone's ability to alter NK cell activity*. Постер, Юбилейна научна конференция „25 години Медицински Университет Стара Загора”, Стара Загора, България, 25-27 Септември, 2007;
- Varadinova M., Traykova M., Boyadjieva N. *Experimental models of insomnia and alcoholism: cognitive abilities and oxidative stress levels*. 3rd International Congress on Brain and Behaviour, Солун, Гърция, 28 Ноември-2 Декември 2007, стр. 345;
- Chatzopoulos S., Varadinova M. *Effect of the alcohol intake on the Oxidative Stress in Blood Plasma during Ovariectomy in Wistar Rat*. Постер, ICMS, София, България, 7 – 11 Май, 2008.

Научният отчет е приет с **ВИСОКА** оценка по скалата на Съвета по медицинска наука.

1.56. Договор № 12/2007 г. на МУ – София

НАУЧНО НАПРАВЛЕНИЕ: Фармакология и токсикология. БАВ и лекарства. Фармакогнозия и ботаника

ТЕМА НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ПРОЕКТ: Хиператомарин, ацилфлороглуцнинол от *Hypericum annulatum*: изолиране, пречистване и проучване за цитотоксична и антиангиогенна активност при системи ин витро

ПЕРИОД НА ФИНАНСОВА ПОДКРЕПА: 2007 г.

ВОДЕЩ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ: Георги Цветанов Момеков, доктор, гл. асистент

ЧЛЕНОВЕ НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ЕКИП:

- Параскев Тодоров Недялков, доктор, главен асистент; Катедра по Фармакогнозия, ФФ, МУ – София;
- Спиро Михайлов Константинов, доктор, главен асистент; Катедра по Фармакология, фармакотерапия и токсикология, ФФ, МУ – София;
- Доц. Герасим Милчев Китанов, доктор; Катедра по Фармакогнозия, ФФ, МУ – София;

- Димитрина Живкова Желева – Димитрова, асистент; Катедра по Фармакогнозия, ФФ, МУ – София;
- Д-р Дилян Валентинов Фердинандов, клиничен ординатор; УМБАЛ „Св. Иван Рилски“, МУ – София.

АДРЕС ЗА КОНТАКТИ: Катедра по Фармакология, фармакотерапия и токсикология, ФФ, МУ – София ул. Дунав 2, 1000 София; Тел. (сл.): +359 02 923 65 09

БАЗОВА ОРГАНИЗАЦИЯ: Фармацевтичен факултет, Катедра по Фармакология, фармакотерапия и токсикология

РЕЗУЛТАТИ:

Цитотоксичните ефекти на хиператомарин – ацилфлороглуцинол изолиран от *Hypericum annulatum* Moris subsp. *annulatum* бяха оценени върху широк спектър от туморни линии с произход от левкемии, лимфоми и солидни тумори. Процедурата за изолиране и пречистване на тестваното съединение бе оптимизирана. Хиператомарин прояви изразени цитотоксични ефекти (с IC₅₀ стойности в диапазона от 0,14-15,7 µM), сравними и дори превъзхождащи тези на референтното противотуморно лекарство daunorubicin. Третирането на различни клетъчни линии с хиператомарин предизвика изразена фрагментация на геномната ДНК, оценена с помощта на “Cell death detection” ELISA kit и чрез гелна електрофореза, което показва, че индукцията на апоптоза има значение за механизма на цитотоксично действие на това съединение. При изследване на антиангиогенния потенциал на хиператомарин бе установено, че той инхибира VEGF-индуцираната пролиферация на HUVEC (human umbilical vein endothelial cells) клетки и индуцира апоптоза при тях, което показва, че съединението представлява интерес за бъдещо проучване. Тези данни са в съответствие с наскоро публикуваните данни за изразените цитостатични, про-апоптотични и антиангиогенни ефекти на хиперфорин – структурно сходен с хиператомарин ацилфлороглуцинол от *Hypericum perforatum*.

НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ:

- Momekov, G., Ferdinandov D., Zheleva-Dimitrova D., Nedialkov P., Girreser U., Kitanov G. *Cytotoxic effects of hyperatomarin, a prenylated phloroglucinol from Hypericum annulatum Moris subsp. annulatum, in a panel of malignant cell lines.* Phytomedicine. 2008. (In press);
- Nikolov, S., Momekov G., Kitanov G., Ionkova I., Krasteva I., Toshkova R., Konstantinov S., Nedialkov P., Karaivanova M. *Exploitation of the Bulgarian Flora's biodiversity as a source of immunomodulatory and/or antineoplastic agents: Current challenges and perspectives.* Biotechnol. Biotechnol. Eq., 2007, 21 № 4, 471-477.

НАУЧНИ ПРОЯВИ:

- Nikolov, S., Momekov G., Kitanov G., Ionkova I., Krasteva I., Toshkova R., Konstantinov S., Nedialkov P., Karaivanova M. *Exploitation of the Bulgarian Flora's biodiversity as a source of immunomodulatory and/or antineoplastic agents (Plenary lecture).* First national meeting “Immune Support for Health from the Nature and Science in Bulgaria” with international participation organized by BAS and Hasumi International Research Foundation, under the patronage of Georgi Pirinski (Chairmen of the Bulgarian Parliament) and Acad. Blagovest Sendov (Bulgarian Ambassador in Japan). Hisarya, Bulgaria, October 19-20th, 2007. Posted at: <http://hasumi-bg.org>.

Научният отчет е приет с **ОТЛИЧНА** оценка по скалата на Съвета по медицинска наука.

2 Медико-клинична област

2.1. Договор № 37/2006 г. на МУ – София

НАУЧНО НАПРАВЛЕНИЕ: ЦНС. Невронауки и поведение

ТЕМА НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ПРОЕКТ: Мултидисциплинарно проучване за скрининг, диагностика и когнитивна рехабилитация на невродегенеративните заболявания с дементен синдром в България

ПЕРИОД НА ФИНАНСОВА ПОДДРЪЖКА: 2006 г.

ВОДЕЩ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ: Проф. Лъчезар Динчов Трайков, дмн

ЧЛЕНОВЕ НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ЕКИП:

- Маргарита Райчева – доктор по психология, ст.н.с. II ст.; невропсихолог; Клиника по Неврология; МБАЛ “Александровска”;
- Д-р Шима Мехрабиан - невролог; докторант; Клиника по Неврология; МБАЛ “Александровска”;
- Д-р Мария Петрова, невролог, докторант; Клиника по Неврология; МБАЛ “Александровска”.

АДРЕС ЗА КОНТАКТИ: Клиника по Неврология; МБАЛ “Александровска”; бул. Г. Софийски 1, 1431 София, България, Телефони: мобилен - +359 887 491 034; дом.-+359 2 954 35 59; сл.: +359 2 923 07 52; e.mail: traykov_1@yahoo.fr

БАЗОВА ОРГАНИЗАЦИЯ: УМБАЛ „Александровска”

РЕЗУЛТАТИ:

Това мултидисциплинарно проучване цели да разработва надежден набор за скрининг, диагностика и когнитивна рехабилитация на болестта на Алцхаймер и други невродегенеративни заболявания с деменция. Подбрани и изследвани са 148 пациенти с БА; 97 болни с Паркинсонова болест; 3 пациенти с фронтотемпорална деменция, 1 с първична прогресивна афазия, 1 със синдром на Hallervorden-Spatz и 10 болни с атипичен паркинсонизъм. Изготвена е специфична батерия от тестове и скали за скрининг и диагностика на когнитивните нарушения при лица в третата възраст.

Болните в началния стадий на болестта на Алцхаймер имат значимо нарушение в епизодичната дългосрочна памет. Нарушенията в егзекутивните функции се появяват съвсем рано в хода на БА и се нареждат хронологично непосредствено след нарушенията в епизодичната памет, когато все още не съществуват нарушения в насоченото селективно внимание, речта, праксиса и зрительно-пространствените умения

Болните в началния стадий на деменция при БП имат значимо нарушение в системите на вниманието (разпределено внимание) и егзекутивните функции. В паметово отношение болните с БП и деменция имат значимо нарушение в свободното припомняне, значително по-добро улеснено припомняне и почти нормално разпознаване.

Отклоненията в невропсихологичните тестове, които имат най-голямо значение за клиничната диференциална диагноза между БП с деменция, ПСП, БДТЛ, МСА и КБД са: дефицити в егзекутивните функции и вниманието, като тежкят дисегзекутивен синдром е в подкрепа на диагнозата ПСП; нарушения в зрительно-пространствените функции и праксиса, насочващи към специфичен дефицит в подкрепа на КБД; ранното и бързо прогресиращо тежко когнитивно нарушение в свободното припомняне, егзекутивните и зрительно-пространствени функции са в подкрепа на БДТЛ.

В заключение, настоящият проект даде възможност за затвърждаване на сътрудничеството между Центърът по Деменции и лабораторията по молекулярна патология на МБАЛ “Майчин дом”, с цел качествена диагностика на невродегенеративните заболявания. Мултидисциплинарният подход при диагностиката и изучаването на деменциите доведе до диагностициране на по-редки или недиагностицирани до сега у нас форми и оформяне на относителна честота на невродегенеративните заболявания. За първи път в България се установява болест на Hallervorden-Spatz при пациент с деменция. Установена е 1 нова PSEN1 мутация (с атипична клинична картина) при българска фамилия с БА с ранно начало. За първи път се апробират програми за когнитивна рехабилитация при пациенти с БА в страната.

НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ:

- Трайков Л., Мехрабиан Ш., Йорданова А., Райчева М., Радемейкер Р., Крутс М., Масларов Д., Кременски И., Ванброкховен К. *Нова PSEN1 мутация при българска фамилия с болест на Алцхаймер с ранно начало и атипична клинична картина*. Българска Неврология. 2007, 7, 1, 36-41;
- Петрова М., Трайков Л., Райчева М., Мехрабиан Ш., Желев Я., Масларов Д. (2007) *Когнитивен профил на пациент с Мулти системна атрофия*. Българска Неврология. 7, 1, 33-36;
- Трайков Л., Петрова М., Райчева М., Мехрабиан Ш. *Когнитивни нарушения при кортикобазална дегенерация*. Българска неврология, 2006, 6, 3, 149-152;
- Петрова М., Трайков Л., Райчева М., Григорова О., Чернинкова С., Желев Я., Мехрабиан Ш. *Когнитивни нарушения при прогресивна супрануклеарна парализа*. Българска Неврология. 2006, 6, 2, 98-101;
- Трайков Л., Мехрабиан Ш., Райчева М., Петрова М., Желев Я., Кълев О. *Синдром на Hallervorden-Spatz (невродегенерация с отлагане на желязо в мозъка)*. Bulgarian Neurology, 2007, 7, 4, под печат.

НАУЧНИ ПРОЯВИ:

- Mehrabian S., Jordanova A., Rademakers R., Raycheva M., Cruts M., Kremensky I., Van Broeckhoven C., Traykov L. (2005) *Nouvelle mutation sur le gène de la PSEN1 chez une patiente atteinte de la maladie d'Alzheimer à début précoce*. In: 8^{ème} Réunion francophone sur la maladie d'Alzheimer et les syndromes apparentes. 22-25 Nov, Saint Etienne, France;
- Traykov L., Petrova M., Raycheva M., Mehrabian S. (2007) *Cognitive impairment in corticobasal degeneration*. In: 10th Jubilee National congress of neurology, Sofia, Bulgaria. Bulgarian Neurology, 7, 3, 136;
- Petrova M., Traykov L., Raycheva M., Mehrabian S., Jelev Y., Maslarov D. (2007) *Specifics of the cognitive profile in multiple systems atrophy*. In: 10th Jubilee National congress of neurology, Sofia, Bulgaria. Bulgarian Neurology, 7, 3, 136-137;
- Petrova M., Traykov L., Raycheva M., Mehrabian S., Jelev Y. (2007) *Specifics of dementia in Lewy body disease*. Bulgarian Neurology, 7, 3, 137;
- Petrova M., Raycheva M., Mehrabian S., Traykov L. (2006) *Neuropsychological differences between mild cognitive impairment patients with and without Parkinson's disease*. In: 5th International Congress on Mental Dysfunction in Parkinson's disease. 12 - 14 June 2006, Parkinsonism Relat Disord, 12, Suppl 1, 25-26;

- Mehrabian S., Traykov L., Jordanova A., Rademakers R., Cruts M., Raycheva M., Kremensky I., Van Broeckhoven C. (2006) *A novel PSN1 gene mutation in a large Alzheimer's disease Bulgarian pedigree with atypical phenotype*. In: 10th Congress of the European Federation of Neurological Societies. August 30-2 Sept, Glasgow, Scotland, UK. Eur J Neurol. 13, Suppl 2, 41. (Oral presentation);
- Petrova M., Jeleв Y., Raycheva M., Mehrabian S., Traykov L. (2007) *Neuropsychological differences between Parkinson's disease patients with mild cognitive impairment and early stage of dementia*. In: 17th meeting of the European Neurological Society. 16-20 June, J Neurol, 254, Suppl 3, III/16 (Oral Presentation).

Научният отчет е приет с **ОТЛИЧНА** оценка по скалата на Съвета по медицинска наука.

2.2. Договор № 45/2007 г. на МУ – София

НАУЧНО НАПРАВЛЕНИЕ: ЦНС. Невронауки и поведение

ТЕМА НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ПРОЕКТ: Ендофенотипна характеристика на болни с афективни разстройства

ПЕРИОД НА ФИНАНСОВА ПОДКРЕПА: 2007 г.

ВОДЕЩ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ: Проф. д-р Вихра Крумова Миланова, дмн

ЧЛЕНОВЕ НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ЕКИП:

- Д-р Спиридон Алексиев Спиридонов, асистент по психиатрия, Психиатрична клиника, УМБАЛ “Александровска”;
- Д-р Радка Петрова Кънева, дм, СБАЛАГ “Майчин дом” ЕАД;
- Д-р Анелия Цолова Кънчева – Белева, асистент по психиатрия, Психиатрична клиника, УМБАЛ “Александровска”;
- Снежина Тачева, клиничен психолог, Психиатрична клиника, УМБАЛ “Александровска”;
- Д-р Мила Стаменова, асистент, Психиатрична клиника, УМБАЛ “Александровска”.

АДРЕС ЗА КОНТАКТИ: УМБАЛ “Александровска” ЕАД, 1431 София, ул. Св. Г. Софийски 1, телефони: домашен +359 2 859 87 08; служебен +359 2 9230 512; мобилен +359 888 941 451; e-mail: vihamil@alexandrovskahospital.bg

БАЗОВА ОРГАНИЗАЦИЯ: УМБАЛ “Александровска”, Психиатрична клиника

РЕЗУЛТАТИ:

Цел:

1. Да се субгрупират болни с афективни разстройства според клиничната характеристика, когнитивния статус, личностовия профил.
2. Да се изследва връзката между диагнозата и когнитивното функциониране и между диагнозата, темперамента и характера при болните и техните родственици.

Методика: Използвани са структурирани интервюта, неврокогнитивна батерия, за клинично и невропсихологично оценяване.

Резултати: Изследвани са общо 93 болни със средна възраст 50г., с преобладаване на жените- 84%, към мъже 16%. Данните са информативни за различна степен на нарушения в социалното функциониране при пациентите с афективни разстройства. Разпределението по диагноза- 30 болни (32%) са с диагноза Биполарно афективно разстройство (БАР), 57 болни (61.3%) с диагноза Рекурентно депресивно разстройство (РДР) и 6 болни (6.5%) с диагноза Единичен депресивен епизод. При 74% от болните липсва соматична коморбидност, като при 12% от тях установява ендокринна патология. Средната възраст на дебюта на болестта е 38г. По ранно дебютира манията със средна възраст на начало на първия маниен епизод е 31г., а на първия депресивен епизод- средна 38г. Не се отчита по- голяма честота на хоспитализациите при мания сравнено с депресия. Наблюдава се разлика обаче когато се разделят по брой хоспитализации до три и над три, а именно: брой хоспитализации за мания – до три 60%, над три 40%; брой хоспитализации за депресия до три 80%, над три 20%. Тези данни загатват за относително по- благоприятното и с по-малка необходимост от хоспитализация протичане на депресивните епизоди. В извадката регистрираните случаи на опити за самоубийство асоциирани с депресия е малък. Психотичните симптоми при депресия са изключително редки. Всички болни провеждат лечение за психичното си страдание.

Резултатите от неврокогнитивната оценка по диагнози показват разнопосочен профил на нарушенията в когнитивното функциониране, с по-значими нарушения при тестовите- RAVLT и TMT при пациентите с Рекурентно депресивно разстройство. При пациентите с Биполарно афективно разстройство нарушенията са по-големи по отношение на тестовите- WCST и Stroop test. Налице са промени в някои области на когнитивното функциониране, свързано с ексекутивните функции. Те са по-изразени при възрастни болни, при болни с ранно начало на заболяването и при болни с диагноза Биполарно афективно разстройство. Другите две области на когнитивните функции като работна памет и внимание, са нарушени при част от болните.

Обсъждане: Представеното изследване характеризира извадка от болни с Афективни разстройства по отношение на техните социо- демографски, клинични и неврокогнитивни характеристики. Установен е профил на неврокогнитивни нарушения в зависимост от диагнозата.

Научният отчет е приет с **ВИСОКА** оценка по скалата на Съвета по медицинска наука.

2.3. Договор № 51/2007 г. на МУ – София

НАУЧНО НАПРАВЛЕНИЕ: ЦНС. Невронауки и поведение

ТЕМА НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ПРОЕКТ: Ранна диагностика на деменция при болест на Паркинсон

ПЕРИОД НА ФИНАНСОВА ПОДКРЕПА: 2008 г.

ВОДЕЩ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ: Проф. Лъчезар Динчов Трайков

ЧЛЕНОВЕ НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ЕКИП:

- Маргарита Райчева, доктор по психология, ст.н.с.; невропсихолог; Клиника по Неврология; УМБАЛ „Александровска“;
- Д-р Шима Мехрабиан, невролог; докторант; Клиника по Неврология; УМБАЛ „Александровска“;
- Д-р Явор Желев, невролог, докторант; Клиника по Неврология, УМБАЛ „Александровска“;

- Д-р Мария Петрова, невролог; докторант; Клиника по Неврология; УМБАЛ "Александровска".

АДРЕС ЗА КОНТАКТИ: Клиника по Неврология; УМБАЛ "Александровска"; бул. Г. Софийски 1, 1431 София, България; Телефони: мобилен +359 2 887 491 034; дом- +359 2 954 35 59; сл.- + 359 2 923 07 52, e-mail: traykov.1@yahoo.fr

БАЗОВА ОРГАНИЗАЦИЯ: Медицински Факултет, Катедра по Неврология, УМБАЛ "Александровска" ЕАД, Клиника по Неврология

РЕЗУЛТАТИ:

Неотдавна се предположи наличието на предементен стадий на заболяването, известен като леко когнитивно нарушение при Паркинсоновата болест (ПБ-ЛКН). При все това точният модел на ПБ-ЛКН е все още неясен и е обект на значителни противоречия.

Целта на настоящото проучване е да се определи профила на леки когнитивни нарушения при пациенти с ПБ.

Ние изследваме 47 пациенти с ПБ-ЛКН, 31 пациенти с ПБ и нормално когнитивно функциониране и 43 нормални контроли. Всички участници са изследвани с подробна невропсихологична батерия, включваща тестове за епизодична памет, реч, конструктивен праксис, психомоторна скорост, внимание и екзекутивни функции.

В сравнение с контролите пациентите с ПБ-ЛКН показват значителен дефицит в непосредственото и отдалечено свободно припомняне при Free and Cued Selective Reminding Test, вербалната флуидност, психомоторната скорост, когнитивното проследяване и работната памет. Тази група обаче показва нормални резултати при разпознаването, отдалеченото общо припомняне, назоваването, концептуализацията и конструктивния праксис. При лонгитудиналното проследяване, ние установяваме, че 13% от пациентите с БП развиват леко когнитивно нарушение за период от една г.. Това предполага, че пациентите с БП имат висок риск за развитие на леко когнитивно нарушение.

В заключение дефицитите в епизодичната памет, вниманието и екзекутивните функции са най-изразените черти на когнитивния профил на пациентите с ПБ-ЛКН. За определяна на хода на протичане на когнитивните нарушения и валиден предиктор на когнитивния спад при БП са нужни проспективни проучвания включващи когнитивно хомогенни групи.

НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ:

- Петрова М., Желев Я., Райчева М., Трайков Л. (2007). *Особеност на деменция при болест с дифузни телца на Леви*. Българска неврологична и психиатрична практика, 4, 12-15;
- Петрова М., Райчева М., Желев Я., Мехрабиан Ш., Петрова И., Крушков Х., Еленков Ч., Трайков Л. (2008). *Невропсихологично проучване при пациенти в ранния стадий на Паркинсоновата деменция и Деменция с телца на Леви*. Българска Неврология. (Под печат).

НАУЧНИ ПРОЯВИ:

- Zhelev Y., Raycheva M., Petrova M., Traykov L. (2008). *Cognitive decline in a group of longitudinally followed non-demented patients with Parkinson's disease*. In: 12th Congress of the European Federation of Neurological Societies. August 23-26, Madrid, Spain, European journal of neurology, volume 15, suppl. 3, p. 138;

- Petrova M., Raycheva M., Traykov L. (2008). *Relationship between depression and cognitive deficits in Parkinson's disease patients with and without mild cognitive impairment*. In: 12th Congress of the European Federation of Neurological Societies. August 23-26, Madrid, Spain. European journal of neurology, volume 15, suppl.3, p. 127;
- Zhelev Y., Petrova M., Raycheva M., Traykov L. (2008). *Initial motor symptoms influence cognition in a longitudinal observation of patients with Parkinson's disease*. In: 18th meeting of the European Neurological Society. 7-11 June, Nice, France, Journal of Neurology, Volume 255, suppl. 2, p. 168;
- Райчева М., Петрова М., Мехрабиан Ш., Желев Я., Киркова В., Трайков Л. (2008). *Нарушения в езекутивния контрол при пациенти с леки когнитивни нарушения с и без Паркинсонова болест*. IV-ти национален конгрес по психология, София, 30.10-01.11.2008 (абстракт приет);
- Petrova M., Raycheva M., Traykov L. (2007). *Relationship between motor symptoms and subtypes of mild cognitive impairment in Parkinson's disease*. In: XVIIth WFN World Congress on Parkinson's disease and Related Disorders. 9-13 December, Parkinsonism Relat Disord, 13, Suppl 2, S31;
- Petrova M., Raycheva M., Grigorova O., Traykov L. *Relationship between depression, motor symptoms and cognitive deficits in Parkinson's disease patients with mild cognitive impairment*. VI-th International Congress on Mental Dysfunctions and Other Non-Motor features in Parkinson's disease, Dresden, Germany, 16-19 October 2008 (abstract accepted);
- Zhelev Y., Petrova M., Raycheva M., Traykov M. *Initial motor symptom determines profile of cognitive decline in a followed group of patients with Parkinson's disease*. VI-th International Congress on Mental Dysfunctions and Other Non-Motor features in Parkinson's disease, Dresden, Germany, 16-19 October 2008 (abstract accepted).

Научният отчет е приет с **ОТЛИЧНА** оценка по скалата на Съвета по медицинска наука.

2.4. Договор № 55/2007 г. на МУ – София

НАУЧНА КЛАСИФИКАЦИЯ: ЦНС. Невронауки и поведение

ТЕМА НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ПРОЕКТ: Оценка на лъчечувствителността при пациенти с Множествена склероза чрез радиационно индуцирани микронуклеуси в лимфоцити от периферна кръв

ПЕРИОД НА ФИНАНСОВА ПОДДЪРЖКА: 2007 г.

ВОДЕЩ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ: Гл. асист. Ксения Христова Кметска – Шотекова

ЧЛЕНОВЕ НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ЕКИП:

- Мария Бранимирова Миленкова, докторант, УСБАЛНП "СВ.Наум";
- Валерия Борисова Хаджидекова, ст.н.с.Ист, дм, НЦРРЗ;
- Росица Петрова Христова, н.с. I ст., НЦРРЗ;
- Петя Атанасова Атанасова, н.с. I ст. НЦРРЗ;

- София Делчева Делева, НЦРРЗ.

АДРЕС ЗА КОНТАКТИ: УСБАЛНП „Св. Наум“ – ЕАД, Трета неврологична клиника, ул. Любен Русев 1, 1113 София, сл. Тел.: +359 2 970 22 05, моб.: +359 887 788 689

БАЗОВА ОРГАНИЗАЦИЯ: УСБАЛНП „Св. Наум“ ЕАД, Трета неврологична клиника, МФ, Катедра по Неврология

РЕЗУЛТАТИ:

Множествената склероза (МС) е хронично възпалително демиелинизиращо заболяване на централната нервна система, водещо до тежък неврологичен дефицит. За момента се приема, че заболяването не се дължи на унаследяването на сигнификантни хромозомни промени. От друга страна е известно, че при болните с МС имат по-висока честота на хромозомни аберации спрямо здрави контроли. Предполага се, че излагането на мутагени от околната среда е свързано с по-висока честота на МС. Проведените до настоящия момент изследвания все още не са еднозначни относно влиянието на генетичните фактори върху клиничната картина при МС. Целта на нашето приучване бе да определим и съпоставим *in vitro* лъчечувствителността на лимфоцити от периферна кръв при пациенти с пристъпно-ремитентен ход на МС, пациенти с вторично прогредиентен ход на МС и здрави контроли. Допълнително сравнихме лъчечувствителността между ПРМС и ВПМС, ПРМС и здрави контроли и ВПМС и здрави контроли. Изследвахме общо 40 болни с МС (4 отпаднаха от проучването) и 20 здрави контроли, съпоставими по възраст и пол. За определяне на лъчечувствителността бяха взети по две кръвни проби и впоследствие едната от тях беше облъчена *in vitro* с 1,5 Gy. Бяха изготвени две лимфоцитни култури (от облъчената и необлъчената кръв), които бяха стимулирани посредством фитохемаглутинин. Лъчечувствителността беше определяна чрез микронуклеус тест.

Нашите резултати демонстрират липсата на сигнификантна разлика по отношение на спонтанното формиране на микронуклеуси при болни от МС и здрави контроли. Освен това ние установихме наличието на сигнификантна разлика по отношение на общия брой микронуклеуси между болни с МС и здрави контроли след радиационно въздействие. По-ниската лъчечувствителност би могла да бъде обяснена с механизъм сходен на този при адаптивните отговори, предизвикани след оксидативен стрес. Друго възможно обяснение би могло да бъдат нарушение в предаването на сигнали посредством цитокини при МС.

Изясняването на точните механизми изискват допълнителни изследвания при по-голям брой пациенти.

НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ:

Предстои изготвяне на статии за публикация в българско и чуждо списание.

НАУЧНИ ПРОЯВИ:

Предстои участие в научни прояви.

Научният отчет е приет с **ДОБРА** оценка по скалата на Съвета по медицинска наука.

2.5. Договор № 50/2007 г. на МУ – София

НАУЧНО НАПРАВЛЕНИЕ: Мускули. Кости. Стави

ТЕМА НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ПРОЕКТ: Клинико-генетично проучване на окулофарингеална мускулна дистрофия (ОФМД) в България

ПЕРИОД НА ФИНАНСОВА ПОДКРЕПА: 2007 г.

ВОДЕЩ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ: Проф. д-р Ивайло Людмилов Търнев, дм, дмн

ЧЛЕНОВЕ НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ЕКИП:

- Доц. д-р Силвия Здравкова Чернинкова, дм, дмн, УМБАЛ „Александровска”;
- Гл. асист. д-р Ирен Петрова Петрова, УМБАЛ „Александровска”;
- Виолета Михайлова Михайлова, докторант, УМБАЛ „Александровска”.

АДРЕС ЗА КОНТАКТИ: Неврологична клиника, УМБАЛ „Александровска”, ул. Георги Софийски 1; 1431 София; мобилен: +359 899 844 317

БАЗОВА ОРГАНИЗАЦИЯ: Медицински Факултет, Катедра по неврология, УМБАЛ „Александровска”

РЕЗУЛТАТИ:

Цел на настоящия проект беше клиничното и генетично характеризиране на първата фамилия с окулофарингеална мускулна дистрофия в България. Използвани бяха следните методи: генеалогичен анализ, снемане на анамнеза и подробен неврологичен статус, екстракция на ДНК по солевия метод, PCR и директно секвениране на екзон 1 на *PABPN1* гена.

Осъществени бяха теренни проучвания в различни райони на страната. Състави се родословието на голяма българска фамилия с клинични данни за окулофарингеална мускулна дистрофия и родоначалник в с.Смочан, Ловешка област. Генеалогичният анализ установи автозомно-доминантно унаследяване (вж. родословието).

Изследвани бяха 10 членове на фамилията, като 6 от тях демонстрираха симптоми на заболяването. Началото на заболяването е след 40 години при всички болни. Началният симптом е птоза при 4 болни. Едновременно начало на птоза и дисфагия се наблюдава при един пациент, а изолирана дисфагия е началото на заболяването при друг болен. Неврологичният статус установи двустранна птоза при всички пациенти. Птозата е тежка при 4 болни на възраст от 67 до 82 години и лека при 2 пациенти на възраст 50 и 70 години. Офталмопареза се наблюдава при всички с изключение на най-младия пациент (50 години). Тежестта на офталмопарезата е възрастово-зависима: умерена офталмопареза се установи при 2 болни на възраст 67 и 70 години, докато тежко нарушение на очните движения до пълна офталмоплегия се наблюдава при 3 пациенти на възраст 74 и 82 години. С изключение на най-възрастния пациент, всички пациенти съобщават за дисфагия. Дисфония имат 3 болни. Лицева слабост и асиметрична атрофия на дъвкателната мускулатура се наблюдават при един пациент на 70 години. Слабост и атрофии на мускулите на раменния пояс и на четириглавия мускул се установяват при един пациент на възраст 70 години. Същият пациент показва изразена слабост и атрофия на мускулите на тенара и на *m.tibialis anterior*. Пациентът съобщава за затруднено изкачване на стълби, има степенна походка и ходи с бастун. Сухожилните и надкостни рефлекс са отслабени или липсващи при 4 болни. Сетивни нарушения не бяха установени при нито един пациент.

След подробното обяснение на пациентите за естеството на заболяването и необходимостта от генетична верификация на диагнозата и след подписване на информирано съгласие, беше взета венозна кръв за екстракция на ДНК и провеждане на молекулярно-генетично изследване. ДНК беше изолирана по солевия метод. Чрез PCR и директно секвениране на екзон 1 на *PABPN1* гена при всички пациенти се установи допълнителна (GCA)₃ елонгация в екзон 1 на *PABPN1* гена в хетерозиготно състояние [генотип (GCG)₆(GCA)₃(GCA)₃GCG]. Изследвани бяха и

четирима асимптомни родственици на пациентите, като при нито един от тях не бяха установени отклонения от нормалната секвенция на екзон 1 на *PABPN1* гена.

Установеният генотип при българските пациенти с окулофарингеална мускулна дистрофия (GCG)₆(GCA)₃(GCA)₃GCG е уникален и не е описан досега в литературата.

Изследваната българска фамилия с окулофарингеална мускулна дистрофия представлява голям интерес не само поради уникалния генотип, подкрепящ генетичната хетерогенност и съществуването на множество родоначалници на окулофарингеалната мускулна дистрофия, но и поради терапевтичните възможности, които съществуват в момента. От друга страна генетичната верификация на диагнозата предоставя и възможност за провеждане на генетично консултиране на останалите членове на фамилията.

НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ:

- Mihaylova V., Müller T., Petrova I., Tournev I., Cherninkova S., Walter M., Deschauer M. Unique *PABPN1* gene mutation in a large Bulgarian family with OPMD. *Journal of Neurology*, April 2008, 255 (4):609-11.

НАУЧНИ ПРОЯВИ:

- Petrova I, Mihaylova V., Müller T, Tournev I, Cherninkova S, Walter MC, Deschauer M. *Unique (GCA)₃ repeats in a large Bulgarian family with OPMD*. 3th Eastern European Conference on Rare Diseases and Orphan Drugs. Rare Diseases: prevention, diagnosis, treatment, Plovdiv, 1-2 March, 2008;
- Петрова И., Михайлова В., Чернинкова С., Иванов И., Валтер М., Търнев И. *Клиникогенетично проучване на голяма българска фамилия с окулофарингеална мускулна дистрофия (ОФМД)*. X Национален конгрес по неврология с международно участие, София, 7-9 юни, 2007. Абстракт в Българска неврология, брой 3, 2007.

Научният отчет е приет с **ОТЛИЧНА** оценка по скалата на Съвета по медицинска наука.

2.6. Договор № 4/2007 г. на МУ – София

НАУЧНО НАПРАВЛЕНИЕ: Имунна система

ТЕМА НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ПРОЕКТ: HLA клас II генетичен полиморфизъм при болни с антифосфолипиден синдром

ПЕРИОД НА ФИНАНСОВА ПОДКРЕПА: 2007 г.

ВОДЕЩ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ: Проф. д-р Марта Петрова Балева, дмн

ЧЛЕНОВЕ НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ЕКИП:

- Ст.н.с I ст. д-р Фани Георгиева Мартинова, дмн; МБАЛ “Пирогов”;
- Доц. д-р Регина Жак Джераси, дм; Клиника по нефрология, УМБАЛ “Александровска”;
- Д-р Милена Красиминова Николова, дм, асистент; Клиника по нефрология, УМБАЛ “Александровска”;
- Доц. д-р Мария Тодорова, дм; Катедра патофизиология, МУ – София.

АДРЕС ЗА КОНТАКТИ: 1431 София, ул. Г. Софийски 1, тел. +359 2 923 05 43

БАЗОВА ОРГАНИЗАЦИЯ: УМБАЛ “Александровска”

РЕЗУЛТАТИ:

Отделена е ДНК от 100 здрави и 22 болни с антифосфолипиден синдром (АФС). В лабораторията по имуногенетика на отделението по трансфузионна хематология и имунология е извършено HLA-DR и HLA-DQ тъканно типизиране на 100 здрави неродствени контролни лица от българската популация (52 мъже на възраст между 20 и 65 г. и 48 жени на възраст между 23 и 63 г.). Извършено е HLA-DQ тъканно типизиране на 5 болни с АФС. За HLA типизирането са използвани ДНК екстракционен кит на фирма Protrans, PCR-SSP метод с електрофоретично отчитане с китове на фирма Protrans за здравите лица и PCR-SSO метод с апарат AUTO LIPA. Използвани са китове, покриващи следните HLA специфичности от locus DRB1*: DRB1*01, DRB1*03, DRB1*04, DRB1*07, DRB1*09, DRB1*10, DRB1*11, DRB1*12, DRB1*13, DRB1*14, DRB1*15, DRB1*16 и от locus DQB1*: DQB1*02, DQB1*03, DQB1*04, DQB1*05, DQB1*06.

При здравите най-висока е антигенната честота на следните локуси: DRB1*03-88%, DQB1*05-54%, DRB1*11-49%, DQB1*02-35%, а най-ниска – на DRB1*09-1%, DRB1*12-2%, DRB1*15-9%. В Лабораторията по имунология са изследвани 4 вида антифосфолипидни антитела при 22 болни с първичен и вторичен АФС: срещу кардиолипин, бета-2-гликопротеин I, фосфатидилсерин и анексин V. Високи антитела намерихме при: IgG антикардиолипиновите антитела-50 % от болните, IgM антителата – при 27%, IgG анти- бета-2-гликопротеин I-18%, IgM-при 13%, IgG анти фосфатидилсерин-при 27%, IgM-при 13%. Антителата срещу анексин V не са повишени при тези болни.

НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ:

- Балева М., Мартинова Ф. *Антифосфолипиден синдром и HLA*. Ревматология. 2008 (приета за печат).

Научният отчет е приет с **ВИСОКА** оценка по скалата на Съвета по медицинска наука.

2.7. Договор № 18/2006 г. на МУ – София

НАУЧНО НАПРАВЛЕНИЕ: Молекулярна биология и генетика. Инфекции. Микробиология. Тропическа медицина

ТЕМА НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ПРОЕКТ: Вирусологично и молекулярно-биологично проучване върху разпространението на ротавирусната инфекция сред детското население в България и клинично протичане на заболяването

ПЕРИОД НА ФИНАНСОВА ПОДКРЕПА: 2006 г.

ВОДЕЩ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ: Доц. д-р Майда Михайлова Митова – Тихолова, дм

ЧЛЕНОВЕ НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ЕКИП:

- Д-р Нели Стоянова Корсун, дм, ст.н.с. II ст.; Лаборатория “Ентеровируси” – Национален център по заразни и паразитни болести, София;
- Д-р Златко Николов Кълвачев, дм, ст.н.с. II ст.; Ръководител Лаборатория ”Ентеровируси” – Национален център по заразни и паразитни болести, София;
- Зорница Валентинова Младенова, биолог, Лаборатория “Ентеровируси” – Национален център по заразни и паразитни болести, София;

- Д-р Любена Георгиева Андонова, главен асистент в Клиника по Инфекциозни, паразитни и тропически болести, УМБАЛ “Св.Иван Рилски” ЕАД;
- Д-р Атанас Христов Мангърров, дм; Завеждаш Детско отделение със сектор за интензивно лечение към СБАЛИПБ “Проф. Иван Киров” ЕАД, София;
- Д-р Светла Радкова Алексиева, Детско отделение със сектор за интензивно лечение към СБАЛИПБ “Проф.Иван Киров” ЕАД, София;

АДРЕС ЗА КОНТАКТИ: София, бул. Акад.Иван Гешов 17, 1431 София, Сл. тел: +359 2 952 26 97; мобилен: +359 887 856 592, e-mail: igmitov@sinetbg.com

БАЗОВА ОРГАНИЗАЦИЯ: Медицински факултет – София, МБАЛ “Св. Иван Рилски” ЕАД – Катедра по Инфекциозни болести, паразитология и тропическа медицина

РЕЗУЛТАТИ:

От събраните общо 606 фекални проби и изследвани чрез различни ротавирус антиген-откриващи тестове (латекс-аглутинационни, имунохроматографски и ELISA) и чрез полиакриламидна-гел електрофореза (ПАГЕ), в 239 (39,4%) от тях бяха установени ротавируси. Всички фекални проби бяха изследвани по рутинните микробиологични методи за чревни патогенни микроорганизми и се установи, че са негативни. След екстракция на РНК, 78 ротавирус-положителни проби бяха подложени на G- и Р-генотипиране с помощта на едностъпков seminested-RT-PCR. Доминиращ бе новият глобално най-разпространен тип G9 P[8]. Бяха доказани някои смесени ротавирусни инфекции (G1+G2, G2+G3, G1+G9 и G1+G4).

Епидемиологичните и клинични данни показаха, че:

1. Ротавирусите са основен етиологичен фактор при деца с остри гастроентерити под 5-годишна възраст в нашата страна;
2. Ротавирусните гастроентерити са най-чести във възрастта 4 мес.-2 год.;
3. Най-висока е честотата на ротавирусната диария през сезона януари-май;
4. Честотата на ротавирусната инфекция е значително по-висока при момчетата в сравнение с момичетата;
5. Клиничните прояви на ротавирусната инфекция, анализирани при 73 деца с етиологично доказан ротавирусен гастроентерит на възраст <5, хоспитализирани в различни райони на страната, показват че най-честите симптоми са фебрилитет, повръщане, диария и дехидратация. Бяха установени следните най-чести съчетания от симптоми: диария, повръщане и фебрилитет; диария и повръщане, диария и фебрилитет. Сред наблюдаваните деца най-застъпена е умерено тежка форма на протичане на заболяването. Рехидратиращата терапия и безлактозната диета бяха основни средства в лечението на децата с ротавирусни гастроентерити.

НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ:

- Младенова З., Корсун Н. *Щамово разнообразие и механизми на еволюция при ротавирусите*. Медицински преглед. 2007, 2; 5 – 13;
- Тихолова М., Корсун Н., Мангърров А., Найденова Н., Алексиева С., Младенова З.. *Ротавирусни гастроентерити – клинично и вирусологично изследване*. Медицински преглед. 2007, 2; 57-61;
- Тихолова М., Ненова М., Стойчева М.. *Консенсус за лечение на остри чревни инфекциозни заболявания при възрастни и деца*. Медицински преглед. 2007, 1, 105-111;

- Тихолова М., Ненова М., Стойчева М.. *Консенсус за лечение на остри чревни инфекциозни заболявания при възрастни и деца*. Инфекциозни заболявания. 2007, 1, 3-14;
- Тихолова М., Ненова М., Стойчева М.. *Лечение на остри чревни инфекциозни заболявания при възрастни и деца*. Консенсус на българско дружество по инфекциозни болести. Детски болести. 2007, 1, 37-47.

НАУЧНИ ПРОЯВИ:

- Тихолова М., Ненова М., Стойчева М.. *Лечение на остри чревни инфекциозни заболявания при възрастни и деца*. Консенсус на българско дружество по инфекциозни болести. Трета национална конференция на БДИБ Варна – 13-15 октомври 2006;
- Тихолова М., Корсун Н., Мангъргов А., Найденова Н., Алексиева С., Младенова З. *Ротавирусни гастроентерити*. Доклад на Трета Национална конференция по инфекциозни болести. Варна, 13-15 октомври 2006;
- Младенова З, Корсун Н., Тихолова М.. *Разпространение и щамово характеризиране на ротавирусите в България през 2006 г.* Доклад на Пети Национален Конгрес по Клинична Микробиология и Инфектология, Пловдив, 19-22 април, 2007;
- Tiholova M, Korsun N., Mangarov A., Naydenova N., Aleksieva S., Mladenova Z.. *Clinical and virological investigations of children with rotavirus gastroenteritis*. 25th Annual Meeting of the European Society for Pediatric Infectious Diseases, Porto, Portugal, May 2-4, 2007;
- Tiholova M, Korsun N., Mangarov A., Naydenova N., Aleksieva S., Mladenova Z., Kalvatchev N.. *Clinical and virological investigations of children with rotavirus gastroenteritis*. VI International Congress of Medical Sciences. Sofia, Bulgaria. 10-13 May, 2007 Suppl. To issue 1/2007, Vol. LIX: 105.

Научният отчет е приет с **ОТЛИЧНА** оценка по скалата на Съвета по медицинска наука.

2.8. Договор № 42/2006 г. на МУ – София

НАУЧНО НАПРАВЛЕНИЕ: Молекулярна биология и генетика. Иmunна система. Геронтология

ТЕМА НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ПРОЕКТ: Генетичен полиморфизъм на NK рецепторите и техните лиганди – роля за функционалната активност на NK клетките в процеса на стареене

ПЕРИОД НА ФИНАНСОВА ПОДКРЕПА: 2006 г.

ВОДЕЩ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ: Проф. д-р Елисавета Йорданова Наумова, дм, дмн

ЧЛЕНОВЕ НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ЕКИП:

- Милена Иванова Иванова, дм, гл.асистент, Централна лаборатория по клинична имунология, УМБАЛ «Александровска»;
- Д-р Снежина Михайлова Михайлова, дм, ст. асистент, Централна лаборатория по клинична имунология, УМБАЛ «Александровска»;
- Доц. Анастасия Петрова Михайлова, дм, Централна лаборатория по клинична имунология, УМБАЛ «Александровска»;
- Д-р Калина Лазарова Пенкова, Централна лаборатория по клинична имунология, УМБАЛ «Александровска»;

- Д-р Красимир Стоянов Визев, н.с. I ст., СБАЛЕНГ;
- Д-р Анелия Христова Цветанска, дм, СБАЛДБ.

АДРЕС ЗА КОНТАКТИ: Централна лаборатория по клинична имунология, УМБАЛ „Александровска“, ул. Г. Софийски 1, 1431 София; Тел: +359 888 995 449; +359 2 9230 690, E-mail: immun@alexandrovska-hospital.bg

БАЗОВА ОРГАНИЗАЦИЯ: Медицински факултет, катедра по клинична лаборатория и клинична имунология, УМБАЛ „Александровска“

РЕЗУЛТАТИ:

В настоящето проучване за пръв път е приложен комплексен генетичен подход за изследване ролята на полиморфизма на KIR и техните HLA лиганди при дълголетници и фамилии от българската популация с оглед оценка на влиянието им при процесите на стареене. Получените резултати показват наличие на два хаплотипа A*0101-B*5101-DRB1*1101 и A*0201-B*1801-DRB1*1601, асоциирани с дълголетие в българската популация. Посочените хаплотипи са намерени като протективни при различни аутоимунни заболявания за нашата популация. При проучването на KIR генния репертоар при млади и възрастни индивиди са намерени 4 нови KIR профила от АВ групата (A1Bx, AxVx, A3Bx, AxV4) и един AxAx профил, характерни за българската популация. Единият от тях (AxVx) се среща само при възрастни индивиди. Сравнителният анализ не показва статистически значими разлики в KIR-генния, хаплотипния и рецепторно/лигандния репертоар между възрастни и млади индивиди. Наблюдаваните тенденции за различия не изключват ролята на KIR полиморфизма при стареенето. Намерена е асоциация между нивата на -CMV IgG антитела и KIR, изразяваща се в намалена честота на активиращия KIR2DS5 алел и на A1B10 профила при индивиди с висок титър на антителата.

НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ:

- Naumova E., et al. 14th International HLA and Immunogenetics Workshop: *Report on the immunogenetics of aging*. Tissue Antigens 69, 2007, S1, 304-311

НАУЧНИ ПРОЯВИ:

- Naumova E., et al. *Immunogenetics of Aging – contribution to understanding the immune dysfunction at old age*. 21st European Immunogenetics and Histocompatibility Conference, Barcelona, Spain, May 5-8, 2007. Tissue Antigens 69, 2007, 5, 394-395.

Научният отчет е приет с **ОТЛИЧНА** оценка по скалата на Съвета по медицинска наука.

2.9. Договор № 8/2006 г. на МУ – София

НАУЧНО НАПРАВЛЕНИЕ: Биохимия. Метаболизъм. Рак: биология, епидемиология, терапия

ТЕМА НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ПРОЕКТ: Скринингов ВЕТХ анализ за нискомолекулни биомаркери при пациенти с установен карцином на пикочния мехур или карцином на простатната жлеза

ПЕРИОД НА ФИНАНСОВА ПОДКРЕПА: 2006 г.

ВОДЕЩ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ: асистент Стефан Светозаров Петров

ЧЛЕНОВЕ НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ЕКИП:

- Доц. д-р Чавдар Крумов Славов, Клиника по Урология, МБАЛ „Александровска“;

- Еленко Петков Попов, клиничен ординатор, Клиника по Урология, МБАЛ “Александровска”;
- Валентин Стойчев Лозанов, специалист – химик, Катедра по Химия и Биохимия;
- Людмила Владимирова Матева, специалист – химик, Катедра по Химия и Биохимия.

АДРЕС ЗА КОНТАКТИ: Медицински Факултет, Катедра по Химия и Биохимия, ул. Здраве 2, 1431 София; сл. тел. +359 2 9172 518

БАЗОВА ОРГАНИЗАЦИЯ: Медицински Факултет, Катедра по Химия и Биохимия, ул. Здраве 2, 1431 София

РЕЗУЛТАТИ:

Бяха изследвани серуми и урини от 57 пациенти, разделени в три групи (24 с карцином на пикочния мехур, 6 с карцином на простатата, 27 с доброкачествена хиперплазия на простатата и 11 контроли). Разработихме бърз и чувствителен ВЕТХ-флуоресцентен метод за едновременен анализ на аминокиселини, полиамини, катехоламини и метанефрини. Всички анализи са проведени след дериватизация с 9-флуоренилоксикарбонил хлорид (Fmoc-Cl). При пациентите с карцином на пикочния мехур, пациенти с карцином на простатата и с доброкачествена хиперплазия на простатата концентрацията на спермин в урината по-висока отколкото при контролната група. При пациентите със злокачествени урологични заболявания концентрациите на метанефрините са над четири пъти по-високи отколкото при контролната група. Концентрациите на спермина и метанефрините в урина биха могли да се използват като маркери за урологични злокачествени заболявания.

НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ:

- Lozanov V., Benkova B., Mateva L., **Petrov S.**, Popov E., Slavov C., Mitev V. *Single run analysis of amino acids, polyamines, catecholamines and metanephries as 9-fluorenylmethyloxycarbonyl derivatives by high performance liquid chromatography*. Department of Chemistry and Biochemistry, Medical University of Sofia, 2 Zdrave Str., 1431 Sofia, Bulgaria. Department of Urology, UMHAT “Alexandrovskia”, Medical University of Sofia, 1 St. G. Sofiisky Str., 1431 Sofia, Bulgaria.

НАУЧНИ ПРОЯВИ:

- Slavov C., at all. *Assessment of levels of amino acids, polyamines, metanephries and catecholamines in serum and urine samples in patients with carcinoma of the bladder, adenocarcinoma of the prostate and BPH*. 28th Congress of the Société Internationale d’Urologie, Cape Town, South Africa, November 12-16, 2006, Journal of Urology, Volume 68, Supplement 1, Page 299.

Научният отчет е приет с **ОТЛИЧНА** оценка по скалата на Съвета по медицинска наука.

2.10. Договор № 30/2006 г. на МУ – София

НАУЧНО НАПРАВЛЕНИЕ: Рак: биология, епидемиология, терапия. Ендокринни жлези

ТЕМА НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ПРОЕКТ: Установяване на braf-t1796a мутация в цитологичен материал от тънкоиглена биопсия като допълнителен диагностичен и прогностичен критерий за папиларния тиреоиден карцином

ПЕРИОД НА ФИНАНСОВА ПОДКРЕПА: 2006 г.

ВОДЕЩ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ: Доц. д-р Русанка Димитрова Ковачева, дм

ЧЛЕНОВЕ НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ЕКИП:

- Д-р Даниела Николова Балтаджиева, дм, научен сътрудник, МБАЛ "Александровска" ЕАД;
- Д-р Радиана Стефанова Иванова, дм, началник на Лаборатория по Патоморфология и цитодиагностика, УСБАЛЕ "Акад. Иван Пенчев" ЕАД;
- Д-р Милена Иванова Иванова, дм, асистент, МБАЛ "Александровска" ЕАД;
- Ралица Бориславова Иванова, главен асистент, УСБАЛЕ "Акад. Иван Пенчев" ЕАД.

АДРЕС ЗА КОНТАКТИ: Клиника по тиреоидни и костно-метаболически заболявания, УСБАЛЕ "Акад. Ив. Пенчев" ЕАД, ул. Дамян Груев 6, 1303 София, телефони: служебен +359 2 987 28 95, мобилен +359 898 608 602; e-mail: roussanka_kov@yahoo.com

БАЗОВА ОРГАНИЗАЦИЯ: Медицински факултет, Клиничен Център по Ендокринология и Геронтология, УСБАЛЕ "Акад. Ив. Пенчев" ЕАД

РЕЗУЛТАТИ:

Соматични мутации в BRAF гена се срещат при много карциноми. Те са ограничени в киназния домен на гена, локализирани в екзони 11 и 15. Над 80% от мутациите се дължат на единична замяна на тимидин с аденин на позиция 1796 (T1796A), което води до замяна на валин в кодон 599 с глутамин и като следствие - конститутивна активация на киназата.

В проучването бяха включени 39 болни с нодозна струма, 33 жени и 6 мъже, в зависимост от ехографския образ на възлите. ТАБ беше извършена на 41 възела на щитовидната жлеза и 2 лимфни възела. Болните със злокачествена цитология – 14, са хистологично верифицирани. Изследване за T1796A BRAF мутация беше извършено при всички болни: 13 с папиларен тиреоиден карцином (ПТК), 1 с медуларен тиреоиден карцином и метастаза в лимфен възел, 25 с доброкачествена цитология.

Геномна ДНК бе екстрахирана от клетъчния материал, взет с ТАБ, и екзони 11 и 15 на BRAF гена бяха амплифицирани с праймерна смес Variant SEQTM Resequencing System (AB, USA). Секвенирането на PCR амплифицираните екзони се извърши с –21 M13 F и M13 R праймери чрез Big Dye Terminator кит за циклично секвениране (AB, USA) на ABI 3100 автоматичен секвенатор.

В екзон 11 не се установиха мутации. T1796A BRAF мутация се установи в екзон 15 при 9 от 13 болни с ПТК (69.2%). Същата мутация не се откри при нито един от 25-те болни с доброкачествена цитология. Аналогични резултати съобщават и други автори.

Не е ясно защо BRAF мутацията се установява само при ПТК, докато RAS мутация се открива както при доброкачествени, така и при злокачествени новообразувания на щитовидната жлеза. Установяването на T1796A BRAF мутация само при болни с ПТК предполага, че тази мутация вероятно участва в онкогенезата на последния.

НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ:

- Ковачева Р, Балтаджиева Д. *BRAF^{T1796A} мутация при тиреоидните тумори – нова перспектива за диагноза и прогноза на папиларния тиреоиден карцином.* Ендокринология, 2005, 10, 183-189.

НАУЧНИ ПРОЯВИ:

- Kovatcheva R., Baltadjieva D., Ivanova R., Ivanova M. *Analysis of BRAF^{T1796A} mutation in aspirates from thyroid nodules as additional tool to fine-needle diagnosis of papillary thyroid cancer*. 2nd International Congress on Immune Mediated Diseases, September 10 – 15, 2007, Moscow (submitted).

Научният отчет е приет с **ДОБРА** оценка по скалата на Съвета по медицинска наука.

2.11. Договор № 21/2006 г. на МУ – София

НАУЧНО НАПРАВЛЕНИЕ: Рак: биология, епидемиология, терапия. Гастро-интестинален тракт

ТЕМА НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ПРОЕКТ: Проучване промените на някои цитокини при термодеструкция и алкохолизация при пациенти с първичен и метастатичен чернодробен рак

ПЕРИОД НА ФИНАНСОВА ПОДКРЕПА 2006 г.

ВОДЕЩ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ: Проф. д-р Захарий Александров Кръстев, дмн

ЧЛЕНОВЕ НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ЕКИП:

- Д-р Божидар Цветанов Томов, асистент към Катедра Вътрешни болести към МУ – София, Месторабота: Клиника по Гастроентерология към УМБАЛ “Св. Иван Рилски”, София.

АДРЕС ЗА КОНТАКТИ: 1431 София, бул. Иван Гешов 15, УМБАЛ “Св. Иван Рилски”, телефон: +359 2 851 08 23

БАЗОВА ОРГАНИЗАЦИЯ: Медицински Факултет, Катедра Вътрешни Болести, Клиника по Гастроентерология към УМБАЛ “Св. Иван Рилски”

РЕЗУЛТАТИ:

Цел: Да се установи има ли промени в серумните нива на IL-6, HGF, VHGF и TGFβ1 при пациенти с деструктиран чернодробен рак и да се сравнят със здрави.

Материал и методи: при 10 болни с първичен чернодробен рак (5) и единични чернодробни метастази от колоректален рак (5) проведохме високочестотна термодеструкция (6) или перкутанна етанолова апликация (4). При всички изследвахме серумните нива на IL-6, HGF, VHGF и TGFβ1 един ден преди манипулацията, непосредствено преди манипулацията, на 3-я час след манипулацията, както и на 1-я, 2-я и 7-я ден след манипулацията, а също и при 10 здрави контроли.

Резултати: Не установихме разлика между серумните нива на IL-6 на предходния ден и непосредствено преди манипулацията ($p=0,779$). При лекуваните пациенти серумното ниво на IL-6 започва значимо да нараства на 3-я час ($p=0,017$), на първия ($p=0,017$) и на втория ден ($p=0,013$) спрямо изходните нива. На седмия ден нивото на IL-6 започва да спада, но не достига изходните стойности ($p=0,037$). Серумните нива на IL-6 при пациенти с рак са значимо по-високи от тези при здравите контроли ($p=0,01$). Няма разлика между серумните нива на IL-6 на пациенти с НСС и метастатичен чернодробен рак ($p=0,831$), а също и между вида на използваната манипулация и нивото на IL-6 ($p=0,210$). Не установихме значими промени в серумните нива на HGF, VHGF и TGFβ1 в хода на различните манипулации, както и разлика в нивата на здрави и лекувани пациенти.

Заклучение: Серумните нива на само на IL-6 показват еднопосочни значими промени при деструкция на чернодробни тумори при пациенти с първичен или метастатичен колоректален чернодробен рак.

НАУЧНИ ПРОЯВИ:

- Томов Б., Алексиев А., Кръстев З. и др. *Динамични промени на IL-6 при деструкция на чернодробни тумори*. Предварителни резултати. XI Национален конгрес по ултразвук в медицината, Варна, България, 11 - 13 Октомври 2007, 17-18, Диагностичен и терапевтичен ултразвук 2, 2007 г.

Научният отчет е приет с **ДОБРА** оценка по скалата на Съвета по медицинска наука.

2.12. Договор № 28/2006 г. на МУ – София

НАУЧНО НАПРАВЛЕНИЕ: Рак: биология, епидемиология, терапия. Молекулярна биология и генетика

ТЕМА НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ПРОЕКТ: Проучване ролята на полиморфизми в гени *XRCC1* и *XRCC3* за развитие на ранните лъчеви реакции при карцином на маточната шийка и ендометриума

ПЕРИОД НА ФИНАНСОВА ПОДКРЕПА: 2006 г.

ВОДЕЩ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ: Главен Алексей Славков Савов, главен асистент, дб

ЧЛЕНОВЕ НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ЕКИП:

- Радка Петрова Кънева, дб, биохимик, Национална генетична лаборатория;
- Проф. д-р Татяна Димитрова Хаджиева, дмн, Ръководител на Отделение по лъчелечение, УМБАЛ “Царица Йоанна” ЕАД;
- Д-р Захари Иванов Захариев, ст.н.с, Отделение по лъчелечение, УМБАЛ “Царица Йоанна” ЕАД;
- Д-р Елица Петкова Енчева, докторант, Медицински факултет, Клиничен център по Нуклеарна медицина и лъчелечение, МБАЛ “Царица Йоанна-ИСУЛ” ЕАД, Клиника по онкотерапия, Отделение по лъчелечение;
- Иглика Тодорова Йорданова, докторант, Национална генетична лаборатория.

АДРЕС ЗА КОНТАКТИ: Национална генетична лаборатория, Медицински Университет – София, ул. Здраве 2, 1431 София, телефон: +359 2 9172 473

БАЗОВА ОРГАНИЗАЦИЯ: Национална генетична лаборатория, Медицински Университет – София, ул. Здраве 2, 1431 София

РЕЗУЛТАТИ:

Цел: Да изследваме асоциацията на пет полиморфизма в два гена на ДНК репарацията *XRCC1* (Codon 194 Arg/Trp; Codon 280 Arg/His; Codon 399 Arg/Gln) и *XRCC3* (Codon 241 Thr/Met; IVS5-14 17.893) с развитието на ранни лъчеви реакции в областта на малкия таз, при облъчване на тумори на маточната шийка и ендометриума.

Материали и методи: Проучването включи 125 жени с карцином на маточната шийка и ендометриум, селектирани от 2006 до 2008 г. При всички пациентки бе проведено перкутанно лъчелечение в дефинитивен или адювантен план след хирургично лечение. Общата огнищна доза варираше между 50 и 56 Gy. При отчитане на ранните лъчеви реакции в областта на малкия таз се приложи скалата СТАЕС v.3.0. на NCI. От венозна кръв се изолира ДНК и за генотипизиране се извърши RELP анализ. Лъчевите реакции се подразделиха на реакции на гастроинтестиналния и

генитоуринарния тракт. Като те от своя страна бяха обединени на две групи: „без или слабо изразени реакции” (0-1 степени) и „умерено и силно изразени” (2-3та степени).

Резултати: При седемдесет и седем пациентки се развиха „умерено и силно изразени” гастроинтестинални реакции, докато останалите 48 бяха в групата „без или слабо изразени реакции”. Генитоуринарните реакции от 0-1 степен се наблюдаваха при 77 пациентки, а от 2-3 при 48 пациентки. Не бяха отчетени странични реакции от 4та степен.

Статистически значима е асоциацията между полиморфизъм Codon 280 Arg/His в *XRCC1* и „умерено и силно изразените” реакции на генитоуринарната система. Генотипът G/G показва протективна роля, докато наличието на мутантния алел увеличава лъчечувствителността ($p=0,0045$). За другите четири полиморфизми не се установи статистическа значима роля в развитието на страничните лъчеви реакции.

Заключение: Резултатите от настоящото проучване подкрепят приноса на *XRCC1* гена в развитието на ранни генитоуринарни реакции след облъчване в областта на малкия таз на гинекологични тумори. Не бе установена асоциация на изследваните полиморфизми в *XRCC3* гена с ранните лъчеви реакции.

НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ:

Предстои изготвяне на статии за публикация в българско и чуждо списание.

НАУЧНИ ПРОЯВИ:

- Encheva E., et al. *Association analysis of XRCC1 and XRCC3 polymorphisms with normal tissue reactions after pelvic irradiation*. European Association for Cancer Research EACR-20 meeting, Lyon, France, 5-8 July 2008, poster presentation;
- Encheva E., et al. *XRCC1 and XRCC3 genes polymorphisms in association with early normal tissue morbidity after radiotherapy for gynecological malignancies*. ESTRO 27, Göteborg, Sweden, 14-18 September 2008, poster presentation.

Научният отчет е приет с **ДОБРА** оценка по скалата на Съвета по медицинска наука.

2.13. Договор № 36/2006 г. на МУ – София

НАУЧНО НАПРАВЛЕНИЕ: Кръв. Кръвни болести. Рак: биология, епидемиология, терапия

ТЕМА НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ПРОЕКТ: Изследване експресията на транскрипционните фактори на Wilms' (WT1) и ядрения фактор капа В (NF-kB) и тяхното прогностично значение при болни с остра миелоидна левкемия

ПЕРИОД НА ФИНАНСОВА ПОДКРЕПА: 2006 г.

ВОДЕЩ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ: Доц. д-р Спиро Михайлов Константинов, дм

ЧЛЕНОВЕ НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ЕКИП:

- Доц. Джансаран Юсеин Ходжаджик, доктор; Национален център по хематология и трансфузиология, София, Клиника по хематология;
- Доц. Дончо Байчев Пейчев, доктор; Национален център по хематология и трансфузиология, София, Клиника по хематология;
- Доц. Мимоза Цветанова Станева, доктор; Национален център по хематология и трансфузиология, София, Клиника по хематология;

- Д-р Бранимир Владимиров Спасов, Национален център по хематология и трансфузиология, София, Клиника по хематология;
- Д-р Цветан Юлиев Алайков, Университетска болница “Св. Анна”, Клиника по Вътрешни болести.

АДРЕС ЗА КОНТАКТИ: Фармацевтичен Факултет на МУ София, Катедра по Фармакология и Токсикология, Лаборатория по Експериментална Химиотерапия, ул. Дунав 2, гр. 1000 София, тел: +359 2 923 65 59, +359 2 923 65 09

БАЗОВА ОРГАНИЗАЦИЯ: Фармацевтичен факултет на Медицински Университет – София

РЕЗУЛТАТИ:

Беше изследвана химиочувствителността на бластните клетки, както и паралелната експресия на транскрипционните фактори на Wilms' (wt1) и ядрения фактор – капа В (NF-κB) при пациенти с остра миелоидна левкемия (ОМЛ). Анализирани бяха периферна кръв и хемопоеичен костен мозък. Едновременната експресия на двата транскрипционни фактора беше изследвана при 21 пациенти с ОМЛ. Като контроли бяха използвани 10 здрави кръводарители и 5 пациенти с нехематологични заболявания. В периферната кръв на кръводарителите не се установи експресия на wt1 и NF-κB, докато в костния мозък на един представител на контролната група беше открита много слаба експресия на NF-κB. При пациентите с ОМЛ при 57,1% (12/21) не бе установена експресия на wt1, при 19% (4/21) – слаба и силна – при 23,8% (5/21). При 47,6% (10/21) от пациентите с това заболяване не беше открита експресия на NF-κB, петима болни (23,8%) имаха слаба експресия на този маркер, а при останалите 28,5% (6/21) беше установена силна експресия. Химиочувствителността беше изследвана при 10 болни. Пациентите без експресия на wt1 показаха по-добра химиочувствителност към всички анализирани цитостатици. Пациентите със слаба експресия на wt1 показаха резистентност към Cytosinaraioside и Vepeside, но запазена чувствителност спрямо Idarubicine. При пациентите със силна експресия на wt1 беше установена слаба чувствителност към Idarubicine и Mitoxatrone, а също и резистентност към Cytosinarabioside и Vepeside.

НАУЧНИ ПРОЯВИ:

- Спасов Б. и др. *Ин витро експериментални изследвания на химиочувствителност на бластни клетки при остра миелоидна левкемия*. VI^{та} Национална Конференция по Клинична Хематология – Малигнени лимфоми; Пловдив, България; 20-22 октомври, 2005; стр. 36;
- Спасов Б. и др. *Корелация между експресията на wt1 и химиочувствителност при пациенти с остри миелоидни левкемии*. VII^{ма} Национална Конференция по Клинична Хематология – Миелоидни Неоплазми; Плевен, България; 12-14 октомври 2006; стр. 30;
- Спасов Б. и др. *Wilms' tumor protein (WT1), multidrug resistance gene (MDR) and FLT3-internal tandem duplication (FLT3-ITD) expression in patients with de novo acute myeloid leukemia (AML)*. The 11th World Congress on Advances in Oncology and 9th International Symposium on Molecular Medicine; Крит, Гърция; 12-14 октомври 2006; стр. S57.

Научният отчет е приет с **ВИСОКА** оценка по скалата на Съвета по медицинска наука.

2.14. Договор № 30/2007 г. на МУ – София

НАУЧНО НАПРАВЛЕНИЕ: Кръв. Кръвни болести. Рак: биология, епидемиология, терапия

ТЕМА НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ПРОЕКТ: In vitro изследване на химиочувствителността и експресията на антиапоптотични фактори в мононуклеарни клетки от пациенти с хронична лимфоцитна левкемия и мултиплен миелом

ПЕРИОД НА ФИНАНСОВА ПОДКРЕПА: 2007 г.

ВОДЕЩ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ: Доц. д-р Спиро Михайлов Константинов, дм

ЧЛЕНОВЕ НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ЕКИП:

- Доц. д-р Спиро Михайлов Константинов, дм; ФФ при МУ – София;
- Д-р Цветан Юлиев Алайков, ординатор-хематолог; УМБАЛ „Св. Анна”, София;
- Гл. асист. Георги Цветанов Момеков, доктор; ФФ при МУ – София;
- Деян Йорданов Йосифов, магистър докторант; ФФ при МУ – София;
- Теодора Николаева Атанасова, бакалавър; ФФ при МУ – София.

АДРЕС ЗА КОНТАКТИ: Фармацевтичен Факултет на МУ София, Катедра по Фармакология и Токсикология, Лаборатория по Експериментална Химиотерапия, ул. Дунав 2, 1000 София; Тел: +359 2 923 65 59; +359 2 923 65 09

БАЗОВА ОРГАНИЗАЦИЯ: Фармацевтичен факултет на Медицински Университет - София

РЕЗУЛТАТИ:

Проучена бе антинеопластичната активност на Fludarabine, Bendamustine, Vincristine, Erufosine, антрациклинови антибиотици и други върху първични култури от мононуклеарни клетки, изолирани от периферна кръв или костен мозък на пациенти с хронична лимфоцитна левкемия (CLL) и мултиплен миелом (ММ). Fludarabine и Bendamustine показаха висока ефективност при клетки от пациенти с CLL. Установен бе много висок дял на позитивните за Bcl-2 случаи на CLL (90%). Аналогични данни бяха установени и за NF-kB (около 70% позитивни проби). При пробите от пациенти с ММ също бе установена висока честота на експресия на Bcl-2 и NF-kB. Поради краткия срок на проследяване и относително малкия брой изследвани пациенти (n=19) не може да се оцени прогностичното значение на двата молекулни маркера, но данните за противотуморна активност на техни инхибитори (напр. куркумин) потвърждават ролята им като мишени за фармакологично въздействие.

НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ: Предстои подготвяне на публикация след окончателната оценка на данните и приключване на проследяването на хода на заболяването при отделните пациенти.

НАУЧНИ ПРОЯВИ: Засега няма такова представяне.

Научният отчет е приет с **ВИСОКА** оценка по скалата на Съвета по медицинска наука.

2.15. Договор № 20/2006 г. на МУ – София

НАУЧНО НАПРАВЛЕНИЕ: Сърдечно-съдова система. Ендокринни жлези. Имунна система

ТЕМА НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ПРОЕКТ: Оценка на сърдечно-съдовия риск при младежи с обезитет на възраст 17-20 г. въз основа на някои адипоцитокени, протромбогенни и проинфламаторни фактори

ПЕРИОД НА ФИНАНСОВА ПОДКРЕПА: 2006 г.

ВОДЕЩ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ: Главен асистент Мария Колева Тодорова, кмн

ЧЛЕНОВЕ НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ЕКИП:

- Доц. д-р Константин Николов Рамшев, дм; Зам.-началник на ВМА, началник на Клиника по Интензивна Терапия (КИТ), Военно-медицинска Академия;
- Проф. д-р Марта Петрова Балева, дмн; Ръководител на Лаборатория по клинична имунология при Катедра по Алергология;
- Проф. д-р Александър Георгиев Стойнев, дмн; Ръководител на Лаборатория по сърдечно-съдова патология, Катедра по Патофизиология;
- Гл. асист. д-р Здравко Асенов Каменов, кмн; Клиника по Ендокринология, УМБАЛ „Александровска” ЕАД, София;
- Д-р Зорка Начева Рамшева; Началник на ензимологична лаборатория към ЦКЛ, при Военно-медицинска Академия, София.

АДРЕС ЗА КОНТАКТИ: Катедра по Патофизиология, Медицински Университет - София, ул. Георги Софийски 1, 1431 София, Телефони: сл. +359 2 9230 244; дом. +359 2 862 83 97; мобилен +359 889 257 953; e-mail: todorovamariabg@yahoo.com

БАЗОВА ОРГАНИЗАЦИЯ: Медицински Факултет, Катедра Патофизиология

РЕЗУЛТАТИ:

В проучването са включени 91 младежи на възраст 17-20 години, разделени на две групи според ИТМ: с ИТМ<25 и с ИТМ>25. Определяни бяха: ръст, тегло, ИТМ, съотношение талия/ханш, % мастна тъкан. Измерено беше АН, определиха се лептин, адипонектин, антифосфолипидни антитела (AclG, AclM, ApsG, ApsM, beta2GPI G, beta2GPI M), TNFalpha, IL-6, TC, TG, HDL-c, LDL-c, hsCRP, креатинин, пикочна киселина, свободен тестостерон, ИРИ и кръвна захар на гладно, НОМА – index.

Резултати и изводи:

- Наблюдава се тенденция към увеличаване броя на младежите с наднормено тегло и затлъстяване на възраст 17-20 години;
- При групата с наднормено тегло и обезитет е налице намалена чувствителност към инсулина в сравнение с младежите с нормален ИТМ;
- Констелацията от сигнификантно по-високи стойности на лептина и по-ниски на адипонектина в групата с ИТМ>25 е неблагоприятна;
- По-високите нива на hsCRP и IL-6 и тенденцията към по-високи стойности на TNFα при групата с наднормено тегло е неблагоприятна по отношение на състояние на субхронично възпаление;
- Всички изследвани антифосфолипидни антитела (IgG и IgM) са в референтни стойности. Липсва достоверна разлика между изследваните групи;
- При групата с ИТМ>25 се установи положителна корелационна зависимост между ИТМ и САН, общия холестерол и AclM; положителна корелационна зависимост между hsCRP и кръвната захар на гладно, TG. И при двете групи е налице отрицателна корелационна зависимост между ИТМ и нивата на адипонектина.

НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ:

- Каменов З., Христов В., Тодорова М. *Метаболитен синдром*. Физикална медицина и рехабилитация, 2006м
- Todorova M., Baleva M. *Some recent insights into the prothrombogenic mechanisms of antiphospholipid antibodies*. Curr. Med. Chem., 2007 (IF - 4, 90).

Научният отчет е приет с **ОТЛИЧНА** оценка по скалата на Съвета по медицинска наука.

2.16. Договор № 16/2007 г. на МУ – София

НАУЧНО НАПРАВЛЕНИЕ: Гастро-интестинален тракт

ТЕМА НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ПРОЕКТ: Изследване наличието на *helicobacter pylori* в устната кухина на хора с доказана хеликобактер пилорна инфекция в гастроинтестиналния тракт

ПЕРИОД НА ФИНАНСОВА ПОДКРЕПА: 2007 г.

ВОДЕЩ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ: Проф. Д-р Захарий Александров Кръстев, дмн

ЧЛЕНОВЕ НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ЕКИП:

- Д-р Владимир Емануилов Панов, докторант; Институт по експериментална патология е паразитология, БАН;
- Доц. Людмила Боянова Георгиева; Катедра по Микробиология, Медицински университет – София;
- Проф. Иларион Крумов Янчев; Българска Академия на Науките, Институт по експериментална паразитология и патология;
- Д-р Ася Захариева Кръстева, докторант; Медицински Университет, Факултет по дентална медицина, Катедра по Лицевочелюстна рентгенология и орална диагностика,

АДРЕС ЗА КОНТАКТИ: Клиника гастроентерология, УМБАЛ “Св. Иван Рилски” – София, бул. Акад. Иван Гешов 15, 1431 София, тел.: +359 2 952 63 19

БАЗОВА ОРГАНИЗАЦИЯ: Медицински факултет, Клиника по Гастроентерология, УМБАЛ “Св. Иван Рилски” – София, бул. Акад. Иван Гешов 15, 1431 София

РЕЗУЛТАТИ:

Бяха проучени 36 проби от устна кухина на 25 пациенти със стоматологични и/или гастродуоденални болести с културелна изолация и бърз уреазен тест и при наличие на HLO (*Helicobacter-like organisms*) с последващи имуофлуоресценция с моноклонални антители и PCR. Допълнително, 58 проби от устната кухина на 54 пациенти с дентални и/или гастродуоденални болести бяха проучени и с PCR за *H. pylori* директно в оралните проби. Един щам *H. pylori* беше изолиран от дете на 9 години с катарален гингивит и хроничен гастрит. Щамът беше позитивен с имуофлуоресцентния метод и с PCR за гена на *H. pylori ureA* и носеше гена за вирулентност *cagA* и по-токсигенния генотип *vacA s1 m2*. Други два щама HLO бяха изолирани от възрастни и бяха позитивни с имуофлуоресцентния метод, но при липса на PCR потвърждение, не могат да се определят видово. Не беше доказан *H. pylori* директно с PCR в оралните проби на 54 пациенти, от които 7 бяха проучени и негативни и с културелния метод. Втората проба на позитивното две години по-рано дете, беше негативна културелно и с PCR директно от зъбна плака. Това подсказва транзиторното присъствие на *H. pylori* в устната кухина. Вирулентни *H. pylori* може да присъстват, макар и рядко и вероятно транзиторно, в орални проби от пациенти с хронични дентални, или

гастродуоденални болести. Необходимо е да се оптимизират техниката, най-вече методиката за вземане на пробите, вида на изследваната популация, селективните хранителни среди и праймерите за PCR за *H. pylori*.

НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ:

- **Боянова Л., Панов Вл.,** Йорданов Д., Марковска Р., Марина М., Гергова Г., Иванова К., Панайотов Ст., Митов И., Кантарджиев Т., **Кръстев З.** *Helicobacter pylori* в устната кухина. Анализ на резултати от литературата и собствени предварителни проучвания. Хепато-гастроентерол. 2008. No.1:3-10.

НАУЧНИ ПРОЯВИ:

- **Panov V., Boyanova L.,** Yordanov D., Gergova G., Marina M., Markovska R., Ivanova K., Panayotov S., Brankova N., Levterova V., Kantarjiev T., Mitov I., **Krastev Z.** *Isolation of Helicobacter pylori from the oral cavity of a Bulgarian child.* (Poster) 8-th Annual Assembly of IMAB and 3-rd National Congress of Immunology. 8 - 11 May 2008, Varna, Bulgaria.

Научният отчет е приет с **ВИСОКА** оценка по скалата на Съвета по медицинска наука.

2.17. Договор № 25/2006 г. на МУ – София

НАУЧНО НАПРАВЛЕНИЕ: Ендокринни жлези. Сърдечно-съдова система

ТЕМА НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ПРОЕКТ: 24-часово холтер мониториране на артериалното налягане при пациенти със захарен диабет тип 2

ПЕРИОД НА ФИНАНСОВА ПОДКРЕПА: 2006 г.

ВОДЕЩ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ: Доц. д-р Цветалина Иванова Танкова, дм

ЧЛЕНОВЕ НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ЕКИП:

- Доц. д-р Илияна Атанасова Борисова, дм, УСБАЛЕ “Акад.Ив.Пенчев”, Лаборатория по имунология и цитогенетика;
- Д-р Росица Григорова Шигарминова, ординатор, УСБАЛЕ “Акад.Ив.Пенчев”, КХХНГЗ;
- Невена Янкова Чакърлова, докторант, Клиничен център по ендокринология, Клиника по Диабетология.

АДРЕС ЗА КОНТАКТИ: 1303 София, ул. Дамян Груев 6, телефон: +359 2 987 7201 235

БАЗОВА ОРГАНИЗАЦИЯ: Медицински Факултет, Катедра по Клиничен център по ендокринология, УСБАЛЕ “Акад.Ив.Пенчев” ЕАД

РЕЗУЛТАТИ:

24-часово мониториране на артериалното налягане (Oscar, SunTech Medical Instruments, USA) е проведено при 97 пациенти със захарен диабет тип 2 (51 мъже и 46 жени), на средна възраст 51.9 ± 12.8 години и средна давност на заболяването 9.3 ± 6.5 години, без анамнеза за артериална хипертония, бъбречно заболяване и без прием на медикаменти с антихипертензивен ефект по друг повод. Отчетени са средното денонощно, средното дневно и средното нощно артериално налягане. Изследвано е двукратно отношението албумин:креатинин в първа сутрешна

урина, както и HbA_{1c} и липиден профил. Статистическата обработка на данните е извършена с пакет SPSS версия 10.0

При 39.2% от изследваните приемани за “нормотензивни” пациенти се установи артериална хипертония; при останалите 60.8% - артериалното налягане е в референтни граници. От лицата с хипертония, 14 са с изолирана систолна хипертония и 24 - със смесена систолна и диастолна хипертония. Установи се значима разлика по отношение на пулсовото артериално налягане между двете групи пациенти – с хипертония и нормотония, $p < 0.0001$. Dipping циркаден профил се установи при 67.2% от изследваните лица, останалите 32.8% бяха определени като non-dippers. Наблюдавахме наличие на “non dipper феномен” при 25% от пациентите с нормално артериално налягане и при 44% от пациентите с хипертония. Установи се значима разлика в отношението албумин:креатинин в сутрешна урина между двете групи с non-dipping циркаден профил – с артериална хипертония и с нормално артериално налягане ($p = 0.02$). Корелация се установи единствено между албуминурията и средното нощно диастолно налягане ($r = 0.38$, $p < 0.05$). Дислипидемия се наблюдава при 55% от хипертензивните лица и при 31% от нормотензивните лица. Не се наблюдава корелация между циркадния ритъм на артериалното налягане, средното денонощно артериално налягане и стойностите на липидните параметри както при нормотензивните, така и при хипертензивните лица.

Посредством метода на холтер мониторирането може да се диференцира значителна група “нормотензивни” диабетици с висок сърдечно-съдов риск - хипертония и/или non-dipping циркаден ритъм. Значима корелация се наблюдава между средното нощно диастолно налягане и отношението албумин:креатинин, което определя този показател като важен маркер за артериална хипертония. Точната диагноза на артериалната хипертония при захарен диабет осигурява своевременно включване на адекватна антихипертензивна терапия. Считаме, че 24-часовото амбулаторно мониториране на артериалното налягане при приемани за “нормотензивни” пациенти със захарен диабет тип 2 се явява много важен метод за реална оценка на сърдечно-съдовия риск при тях.

НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ:

Подготвени са две статии за публикуване в списание “Ендокринология” и “Наука Ендокринология”:

- Танкова Ц., Чакърлова Н., Стойнев Н., Шигарминова Р., Атанасова И., Асланова Н., Карапеева М. *Циркаден ритъм на артериалното налягане при “нормотензивни” пациенти със захарен диабет тип 2 и маркери за сърдечно-съдов риск*. Ендокринология (под печат);
- Танкова Ц., Чакърлова Н., Стойнев Н., Шигарминова Р., Атанасова И. *24-часово холтер мониториране на артериалното налягане като средство за диагностициране на артериална хипертония при пациенти със захарен диабет тип 2*. Наука ендокринология, (под печат).

НАУЧНИ ПРОЯВИ:

Резултатите от проучването ще бъдат представени на симпозиум на Българското дружество по ендокринология през октомври 2007 г.

- Танкова Ц., Чакърлова Н., Стойнев Н., Шигарминова Р., Атанасова И., Асланова Н., Карапеева М. *Циркаден ритъм на артериалното налягане при “нормотензивни” пациенти със захарен диабет тип 2 и маркери за сърдечно-съдов риск*.

Научният отчет е приет с **ОТЛИЧНА** оценка по скалата на Съвета по медицинска наука.

2.18. Договор № 26/2006 г. на МУ – София

НАУЧНО НАПРАВЛЕНИЕ: Ендокринни жлези

ТЕМА НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ПРОЕКТ: Ролята на някои цитокини и адхезионни молекули като прогностични маркери за развитието на захарен диабет тип 2 и сърдечно-съдови събития

ПЕРИОД НА ФИНАНСОВА ПОДКРЕПА: 2006 г.

ВОДЕЩ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ: Доц. д-р Илияна Атанасова Борисова, дм

ЧЛЕНОВЕ НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ЕКИП:

- Д-р Бойка Андреева Милчева, ординатор, УСБАЛЕ, Клиника по Хипофизарни, надбъбречни и гонадни заболявания;
- Доц. д-р Цветалина Иванова Танкова, дм, УСБАЛЕ, Клиника по Диабетология;
- Нина Леонова Живкова, химик, н.с. I ст, УСБАЛЕ, Лаборатория по Имунология, генетика и клинична лаборатория

АДРЕС ЗА КОНТАКТИ: 1000 София, ул. Дамян Груев 6, тел.: +359 2 987 72 01

БАЗОВА ОРГАНИЗАЦИЯ: УСБАЛЕ «Акад. Ив. Пенчев», Медицински факултет, Медицински университет, София

РЕЗУЛТАТИ:

Има все повече доказателства, че в патогенезата на метаболитното затлъстяване участва възпалението като хронично активиране на естествения имунитет, което играе ключова роля за нарушенията в глюкозния толеранс и атерогенезата посредством усилената експресия на някои проинфламаторни молекули, цитокини и адхезионни молекули. Целта на настоящото проучване е да установи информативната стойност на някои острофазови белтъци, цитокини и адхезионни молекули като С-реактивен протеин (hsCRP), sCD40L, sICAM-1, IL-6, sVCAM-1, E-selectin. За тази цел изследвахме 15 здрави лица на средна възраст 34 \pm 9.5 години, 5 мъже и 10 жени, ИТМ 21 \pm 1.9 и ги сравнихме с две групи пациенти с метаболитен синдром с намален глюкозен толеранс (НГТ) или захарен диабет, от които група 1- без артериална хипертония (АХ) и група 2- с АХ документирани с 24-часово холтер мониториране. Група 1 включи 25 лица на средна възраст 45 \pm 14, от които 11 жени и 14 мъже, ИТМ =33 \pm 4.6. Група 2 включи 23 души на средна възраст 47 \pm 12 години, 15 жени и 7 мъже, ИТМ 36 \pm 7.2. hsCRP, sCD40L, sICAM-1, IL-6, sVCAM-1, E-selectin бяха изследвани в серум по ЕЛИЗА.

Резултатите показват:

- Метаболитното затлъстяване е свързано с достоверно по-високи нива на hs CRP (гр.1- $p < 0.0001$, гр.2 $p = 0.0022$) като липсва достоверна разлика в нивата му в зависимост от наличието на АХ ($p = 0.2277$).
- sCD40L диференцира с висока статистическа достоверност пациентите с АХ от тези без АХ ($p < 0.0035$) и е независим от затлъстяването, тъй като липсват статистически достоверно разлики между болните със затлъстяване без АХ и здравите лица ($p = 0.1984$).
- E-selectin е достоверно повишен при пациентите с АХ и метаболитно затлъстяване ($P < 0.0001$) и е независим от затлъстяването.

- IL-6 е в неуловими концентрации при здравите лица и достоверно повишен при болните с метаболитно затлъстяване независимо от наличието на АХ. Свързан със затлъстяването е sICAM.
- sVCAM не показва статистически достоверни разлики по отношение на затлъстяването и АХ, както и корелации с изследваните показатели.

В заключение, hsCRP, IL-6, sICAM показват достоверно по-високи нива при затлъстяване. sCD40L и E-selectin показват достоверно повишение в серумните концентрации при пациенти с АХ. Увеличаването на броя изследвани пациенти, сравняването с пациенти с глутеално-феморално затлъстяване и проспективното им проследяване би дало възможност за прецизиране информативната и прогностична стойност на тези маркери.

НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ:

Подготвят се научни публикации.

НАУЧНИ ПРОЯВИ:

Подготвят се участия в научни прояви.

Научният отчет е приет с **ДОБРА** оценка по скалата на Съвета по медицинска наука.

2.19. Договор № 16/2006 г. на МУ – София

НАУЧНО НАПРАВЛЕНИЕ: Ендокринни жлези

ТЕМА НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ПРОЕКТ: Антимюлеров хормон при жени със затлъстяване и поликистозна яйчникова болест

ПЕРИОД НА ФИНАНСОВА ПОДДРЕПА: 2006 г.

ВОДЕЩ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ: Гл. асист. д-р Анелия Томова Кирилова, дм

ЧЛЕНОВЕ НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ЕКИП:

- Доц. д-р Филип Цонев Куманов, дм; Завеждащ Клиника по хипоталамо-хипо-физарни-надбъбречни и гонадни заболявания, УСБАЛЕ, София, ул. Дамян Груев 6;
- Доц. д-р Георги Кирилов Георгиев, дм; Завеждащ Радио-имунологична хормонална лаборатория, УСБАЛЕ, София, ул. Дамян Груев 6;
- Ралица Николаева Робева, докторант, УСБАЛЕ, София, ул. Дамян Груев 6.

АДРЕС ЗА КОНТАКТИ: 1303 София, ул. Дамян Груев 6-8; УСБАЛЕ "Акад. Ив. Пенчев", телефони: сл. - +359 2987 72 01/вътр. 238; дом. - +359 2 843 52 62

БАЗОВА ОРГАНИЗАЦИЯ: УСБАЛЕ "Акад. Ив. Пенчев", София

РЕЗУЛТАТИ:

За да изясним промените на антимюлеровия хормон (AMH) при жени със синдром на поликистичните яйчници (PCOS) ние изследвахме 22 жени с тази диагноза и сравнихме получените данни с тези на 20 здрави жени на същата възраст без хиперандогенизъм. Стойностите на AMH у жените с поликистични яйчници ($42,34 \pm 6,42$ pmol/L) бяха сигнификантно по-високи в сравнение с контролите ($21,58 \pm 3,41$ pmol/L), $p < 0,01$. Болните с наднормено тегло имаха с 32,16% по-високи нива на AMH в сравнение с онези с нормално тегло, но разликата не се оказа

статистическа значима. След лечение с метформин 2550 мг/дневно в продължение на 6 месеца стойностите на АМХ се понижиха с 19,78%, но несигнификантно в сравнение с изходните.

Намери се обратна корелация на серумните нива на АМХ с базалните нива на инсулина ($r=-0,452$, $p<0,05$) и с НОМА ($r=-0,613$, $p<0,05$) у контролите. При жените с PCOS се намери положителна сигнификантна корелационна зависимост на базалните инсулинови нива с тестостерона, със свободния тестостерон, с теглото, с ВМИ, с обиколката на талията и систолното артериално налягане.

В заключение, серумното ниво на АМХ е повишено при жени с PCOS и може да служи като маркер с висока специфичност за откриване на заболяването.

НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ:

- Робева Р. и др. *Антимюлеровият хормон – физиологични особености и приложение в клиничната практика*. Акушерство и гинекология, 45, 2006, 7, 50-54;
- Томова А. и др. *Антимюлеровият хормон у жени със синдром на поликистичните яйчници*. Съвременна медицина, 2007, 6, под печат.

НАУЧНИ ПРОЯВИ:

- Tomova A., et al. *Anti-Mullerian hormone in women with polycystic ovary syndrome before and after metformin therapy*. 10th European Congress of Endocrinology, Berlin, Germany, 3-7 May 2008. Abstract № 0219.

Научният отчет е приет с **ОТЛИЧНА** оценка по скалата на Съвета по медицинска наука.

2.20. Договор № 31/2006 г. на МУ – София

НАУЧНО НАПРАВЛЕНИЕ: Ендокринни жлези

ТЕМА НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ПРОЕКТ: Някои клинично-лабораторни характеристики и еволютивни особености на субклиничния хипотиреоидизъм

ПЕРИОД НА ФИНАНСОВА ПОДКРЕПА: 2006 година

ВОДЕЩ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ: Д-р Александър Димитров Шинков

ЧЛЕНОВЕ НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ЕКИП:

- Проф. д-р Анна-Мария Борисова Иванова, дмн; УСБАЛЕ, Клиника по тиреоидни и метаболитни костни заболявания;
- Доц. д-р Русанка Димитрова Ковачева, дм; УСБАЛЕ, Клиника по тиреоидни и метаболитни костни заболявания;
- Доц. д-р Илиана Атанасова Борисова, дм; УСБАЛЕ, Лаборатория по имунология и цитогенетика;
- Гл. асист. Ралица Бориславова Иванова, УСБАЛЕ, Клиника по тиреоидни и метаболитни костни заболявания;
- Гл. асист. Анна Георгиева Сарафова, УСБАЛЕ, Клиника по тиреоидни и метаболитни костни заболявания.

АДРЕС ЗА КОНТАКТИ: 1303 София, ул. Д. Груев 6; тел +359 2 987 72 01 (в. 228)

БАЗОВА ОРГАНИЗАЦИЯ: Медицински университет, Клиничен център по ендокринология, УСБАЛЕ «Акад. Иван Пенчев», Клиника по тиреоидни и метаболитни костни заболявания.

РЕЗУЛТАТИ:

От 2415 изследвани, хипотиреозидизъм (ХТ) се установи при 165. Включени бяха 95 с повишен ТСХ и недиагностицирано до момента тиреоидно заболяване, 33 с ХТ на субституция с левотироксин и 45 с потиснат ТСХ. За контролни послужиха 25 лица с ТСХ $<2,5\text{mUI/l}$ и негативни ТРО. Изследва се СТ4 и се отделиха подгрупи с изявен ХТ ($n=22$, 32,1%), субклиничен ХТ ($n=64$, 76,8%), изявен хипертиреозидизъм ($n=13$, 32,5%) и субклиничен хипертиреозидизъм ($n=27$, 67,5%). Изследваха се серумни липиди, Са, остеопротегерин (ОПГ) и остеокалцин (ОК). Между 16 и 18 месец бяха издирени 75 от хипотиреоидните лица и се изследваха ТСХ, ТРО, СТ4, ОПГ и ОК.

Установи се значимо по-големи обиколка на талията и ИТМ при хипотиреоидните, както и по-високо ТРО при хипотиреоидните и хипертиреозидни лица. Абдоминалното затлъстяване беше по-често при хипотиреоидните жени в сравнение с контролите. При всички групи с изключение на изявения хипертиреозидизъм се установи умерена дислипидемия. ОПГ беше по-висок при ХТ и хипертиреозидните в сравнение с контролите ($5,57$ и $7,72$ c/y $3,79$, $p<0,05$), докато ОК беше по-висок при хипертиреозидните и субституираните ($11,38\pm5,18$, $11,58\pm5,67$ и $13,56\pm8,44$ c/y $8,44\pm3,8$, всички $p<0,05$). При жените се установиха значимо по-високи ОК и ОПГ в постменопаузалната група. Общият холестерол и LDL корелираха с ТСХ. ИБС показва зависимост от възрастта, ОПГ и АХ. Не се наблюдава разлика депресивността и тревожността между групите. При проследяването 60% от лицата със СХТ нормализираха ТСХ и нито един не премина в изявен ХТ. Трима от групата с изходен ИСХ нормализираха ТСХ. ТРО беше по-нисък при еутиреозидните при проследяване в сравнение с тези с персистиращ ХТ. ОПГ показва значимо повишаване при лицата със СХТ и персистиращ ХТ ($4,98\pm1,05$ c/y $4,17\pm1,04$, $p=0,02$).

НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ:

- Шинков А. *Щитовидна жлеза и костна обмяна. Влияние на изявените и субклинични нарушения във функцията на щитовидната жлеза.* Ендокринология, 11, 2006, 3, 132-140;
- Шинков А., Атанасова И., Борисова А-М., Ковачева Р., Влахов Й., Асланова Н., Вуков М., Даковска Л. *Повишени серумни нива на остеопротегерин, но не и на остеокалцин при болни с хипотиреозидизъм.* Ендокринология, 13, 2008, 1, 5-15.

НАУЧНИ ПРОЯВИ:

- Shinkov A., et al. *Osteoprotegerin and spontaneous course of subclinical hypothyroidism.* 33 Annual Meeting of the European Thyroid Association, Thessaloniki, 2008 (приет за постерна презентация);
- Shinkov A., et al. *Menopausal status as a key determinant of osteoprotegerin and osteocalcin levels in women.* International Conference in osteoporosis and bone research, Oct 2-25, 2008, Beijing (приет за постерна презентация);
- Шинков А. и съавт. *Нива на остеопротегерина при лица с хипотиреозидизъм.* Единадесети национален симпозиум по ендокринология, Пловдив, 25-27 октомври 2007 г.

Научният отчет е приет с **ДОБРА** оценка по скалата на Съвета по медицинска наука.

2.21. Договор № 36/2007 г. на МУ – София

НАУЧНО НАПРАВЛЕНИЕ: Ендокринни жлези. Сърдечно-съдова система.

ТЕМА НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ПРОЕКТ: 24-часово холтер-мониторирание на артериалното налягане при лица с предиабет

ПЕРИОД НА ФИНАНСОВА ПОДКРЕПА: 2007 г.

ВОДЕЩ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ: Доц. д-р Цветалина Иванова Танкова, дм

ЧЛЕНОВЕ НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ЕКИП:

- Доц. д-р Илияна Борисова Атанасова, дм; УСБАЛЕ, София;
- Д-р Росица Григорова Шигарминова, УСБАЛЕ, София;
- Д-р Невена Янкова Чакърова, докторант; МУ, София;
- Д-р Николай Александров Стойнев, докторант; МУ, София.

АДРЕС ЗА КОНТАКТИ: Клиничен център по Ендокринология, УСБАЛЕ “Акад. Ив. Пенчев” ЕАД, ул. Дамян Груев 6, 1303 София

БАЗОВА ОРГАНИЗАЦИЯ: УСБАЛЕ “Акад. Ив. Пенчев” ЕАД, Клиника по диабетология, Клиничен център по ендокринология, Медицински факултет

РЕЗУЛТАТИ:

Артериална хипертония се установява при 26 лица (52%) от изследваните, като 16 от тях са с НГГ и 10 с НГТ. Установяват се 20 non-dippers – 12 в групата с НГГ (42.8%) и 8 в групата с НГТ (36.3%). Антропометричните показатели между нормотензивните и хипертензивните лица с предиабет не показват статистически значими разлики.

При лицата с НГГ не се установява корелация между албуминурията (изразена чрез MCR) и СрАН. При НГТ се наблюдава положителна корелация между MCR и дневните и 24-часовите стойности на СрАН, докато корелация с нощните стойности липсва. При лицата с НГГ се установява положителна корелация на стойността на кръвната захар на гладно с дневното, нощното и 24-часовото СрАН, докато корелация на гликемията на 120-та минута с артериалното налягане липсва. При лицата с НГТ се наблюдава положителна корелация на стойностите на кръвната захар на 120-та мин с дневното, нощното и 24-часовото СрАН, докато гликемията на гладно показва корелация единствено с 24-часовите стойности на СрАН.

Както при НГГ, така и при НГТ HbA1c показва положителна корелация с нощните, дневните и 24-часовите стойности на СрАН.

Нивото на общия холестерол показва положителна корелация с дневните стойности на СрАН при лицата с НГТ, докато при НГГ корелацията е по-слабо изразена. По отношение на триглицеридите и HDL не се установява корелация със СрАН.

НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ:

- Стойнев Н., Чакърова Н., Даковска Л., Танкова Ц. *Амбулаторно мониториране на артериалното налягане при лица с предиабет и диабет*. Ендокринология 2008 (под печат).

НАУЧНИ ПРОЯВИ:

- Стойнев Н., Чакърова Н., Танкова Ц. *Амбулаторното мониториране на артериалното налягане като метод за диагностициране на артериална хипертония при лица с предиабет и захарен диабет*. 12-и Национален Симпозиум по Ендокринология, 12-14 юни, 2008, Пловдив;

- Stoynev N., Chakarova N., Tankova T. *Anthropometric parameters and microalbuminuria in normotensive and hypertensive subjects with prediabetes*. Central European Diabetes Congress, 19-20.06.2008, Plovdiv.

Научният отчет е приет с **ВИСОКА** оценка по скалата на Съвета по медицинска наука.

2.22. Договор № 22/2006 г. на МУ – София

НАУЧНО НАПРАВЛЕНИЕ: Болка. Анестезиология и реанимация

ТЕМА НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ПРОЕКТ: Сравнение между три аналгетични протокола – най-оптимално и ефективно постоперативно обезболяване след гинекологични операции

ПЕРИОД НА ФИНАНСОВА ПОДКРЕПА: 2006 г.

ВОДЕЩ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ: Проф. д-р Иван Дончев Смилов, дмн, Зав. Клиника по Анестезиология, реанимация, и интензивно лечение, СБАЛАГ “Майчин дом” ЕАД

ЧЛЕНОВЕ НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ЕКИП:

- Доц. д-р Силви Любчов Георгиев, дм – КАИЛ, СБАЛАГ “Майчин дом” ЕАД
- Д-р Надя Людмила Файтонджиева – КАИЛ, СБАЛАГ “Майчин дом” ЕАД

АДРЕС ЗА КОНТАКТИ НА ВОДЕЩИЯ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ: 1431 София; ул. Здраве 2, КАИЛ, СБАЛАГ “Майчин дом” ЕАД; тел.: +359 2 9172 251

БАЗОВА ОРГАНИЗАЦИЯ ЗА ИЗПЪЛНЕНИЕ НА ПРОЕКТА: Медицински факултет, Катедра по Анестезиология и интензивно лечение, СБАЛАГ “Майчин дом” ЕАД

РЕЗУЛТАТИ:

Постигнахме много добро качество на обезболяване в трите изследвани групи, на фона на незначителни странични ефекти. Dynastat, Profenid и Perfalgan са ефективни аналгетици с висок профил на сигурност по отношение на пациента. Най-добро обезболяване се получи в групата с Profenid, следвано от обезболяването с Dynastat и накрая Perfalgan. Между групите с Pergalgan и Profenid се наблюдаваха статистически значими резултати по отношение на консумацията на Morphine посредством i.v. PCA.

В заключение можем да кажем, че интравенозните форми на НСПВС са медикаменти от изключителна важност в терапията на слаба до средна постоперативна болка и са задължителен компонент в концепцията за балансирана аналгезия при лечението на силна болка.

НАУЧНИ ПРОЯВИ:

- Smilov I., Faitondjieva N., Uzunova D. *Perfalgan reduces consumption of morphine after abdominal gynaecological surgery*. “Pain in Europe V”, 5th Congress of the European Federation of IASP® Chapters (EFIC), Istanbul, Turkey, September 13-16, 2006.

Научният отчет е приет с **ВИСОКА** оценка по скалата на Съвета по медицинска наука.

2.23. Договор № 35/2007 г. на МУ – София

НАУЧНО НАПРАВЛЕНИЕ: Болка. Анестезиология и реанимация

ТЕМА НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ПРОЕКТ: Актуални проблеми на прехидратационната терапия при субарахноидална анестезия за цезарово сечение – сравнение на ефикасността на кристалоидни и колоидни инфузионни разтвори

ПЕРИОД НА ФИНАНСОВА ПОДКРЕПА: 2007 г.

ВОДЕЩ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ: Проф. д-р Иван Дончев Смилов, дмн

ЧЛЕНОВЕ НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ЕКИП:

- Доц. д-р Силви Любчов Георгиев, дм, КАРИЛ СБАЛАГ „Майчин дом” ЕАД;
- Д-р Юрий Маринов Петков, асистент, КАИЛ СБАЛАГ „Майчин дом” ЕАД;
- Д-р Румяна Иванова Батова, докторант, КАИЛ СБАЛАГ „Майчин дом” ЕАД.

АДРЕС ЗА КОНТАКТИ: СБАЛАГ „Майчин дом” ЕАД, КАИЛ, ул. Здраве 2, 1431 София, тел. +359 2 9172 251, V359 2 9172 493; e-mail: smilov@medfac.acad.bg

БАЗОВА ОРГАНИЗАЦИЯ: Катедра по анестезиология и интензивно лечение, Медицински факултет

РЕЗУЛТАТИ:

В това клинично проучване беше изследван хемодинамичния отговор при субарахноидална анестезия за планово цезарово сечение на бременни пациентки на термин, които бяха прехидратирани с разтвор на Рингер или с НАES Steril 6%. В проучването взеха участие 45 пациентки, разпределени в две групи със сходни демографски характеристики. Като цяло нивото на сетивния блок в двете групи беше сходно, а така също и изходните хемодинамични характеристики – артериално налягане и пулсова честота. Установиха се значителни разлики по отношение на артериалното налягане след извършването на спиналната анестезия: при 64% от пациентките, прехидратирани с кристалоид и 30% от тези в групата с колоид, беше наблюдавана артериална хипотензия. Също така, в групата, подготвена с кристалоид, се достигна до сигнификантно по-ниски стойности на артериалното налягане. В следствие на това употребата на ефедрин беше значително увеличена в същата група. Нямаше значителни разлики в количеството на допълнителните вливания на кристалоиди, в броя пациентки с гадене или повръщане, както и в употребата на атропин. Между двете групи не беше установена разлика в състоянието на новородените, оценено със скор на Аргаг на първата и пета минута и с рН на кръв от пъпна артерия. В заключение, резултатите от проучването потвърждават, че прехидратацията с НАES Steril 6% осигурява по-добра хемодинамична стабилност в сравнение с прехидратацията с разтвор на Рингер.

Научният отчет е приет с **ДОБРА** оценка по скалата на Съвета по медицинска наука.

2.24. Договор № 19/2006 г. на МУ – София

НАУЧНО НАПРАВЛЕНИЕ: Инфекции. Микробиология

ТЕМА НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ПРОЕКТ: Клинично, вирусологично и молекулярно-биологично проучване върху участието на ентеровирусите в етиологията на някои невроинфекции в България

ПЕРИОД НА ФИНАНСОВА ПОДКРЕПА: 2006 г.

ВОДЕЩ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ: Гл. асист. д-р Любена Георгиева Андонова

ЧЛЕНОВЕ НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ЕКИП:

- Доц. д-р Майда Михайлова Митова – Тихолова, дм; Ръководител Катедра по инфекциозни болести, паразитология и тропическа медицина – МФ - гр. София;
- Д-р Нели Стоянова Корсун, дм, ст.н.с. II ст.; Лаборатория „Ентеровируси” - Национален център по заразни и паразитни болести, гр. София;
- Д-р Снежана Иванова Гюрова, дм, ст.н.с. II ст.; Лаборатория „Ентеровируси” - Национален център по заразни и паразитни болести, гр. София;
- Д-р Златко Николов Кълвачев, дм, ст.н.с. II ст.; Ръководител Лаборатория „Ентеровируси” - Национален център по заразни и паразитни болести, гр. София;
- Зорница Валентинова Младенова, биолог, Лаборатория „Ентеровируси” - Национален център по заразни и паразитни болести, гр. София;
- Д-р Атанас Христов Мангъргов, дм.; Завеждащ Детско отделение със сектор за интензивно лечение към СБАЛИПБ „Проф.Иван Киров”, ЕАД, гр. София;
- Д-р Светла Радкова Алексиева, Детско отделение със сектор за интензивно лечение към СБАЛИПБ „Проф.Иван Киров”, ЕАД, гр. София;

АДРЕС ЗА КОНТАКТИ: 1431 София, бул. Акад. Иван Гешов 17; сл. тел: +359 2 952 36 62; мобилен: +359 897 805 902; e-mail: andonova2002@yahoo.com

БАЗОВА ОРГАНИЗАЦИЯ: Медицински факултет – София; МБАЛ „Св. И. Рилски” ЕАД – Катедра по инфекциозни болести, паразитология и тропическа медицина

РЕЗУЛТАТИ:

Ентеровирусите (ЕВ) са едни от най-честите причинители на серозни менингити (СМ) и енцефалити. Бързата етиологична диагностика на ентеровирусните невроинфекции е важна от гледна точка на терапията, прогнозата и предприеманите епидемиологични мерки. Целта на изследването беше проучване разпространението на ентеровирусните невроинфекции сред децата и възрастните в България през 2006г. и сравняване на два диагностични методи.

В проучването бяха включени 96 пациента със СМ и 30 с енцефалити на възраст 6 месеца – 75 год., хоспитализирани в различни райони на страната през 2006г. Изследвани бяха 114 фекални и 62 ликворни проби чрез изолация на ЕВ на клетъчни култури. За първи път у нас беше разработен и използван метода RT-PCR за откриване на ентеровирусна РНК в изследваните ликвори.

Вирусната изолация беше позитивна при 16 (12,7%) случая на невроинфекции. Изолирани бяха различни серотипове ЕВ. Резултатите от RT-PCR бяха положителни при 24 (38,7%) от изследваните ликвори. Проведено беше клинично и параклинично проучване на пациентите с доказана ЕВ РНК в ликворите.

ЕВ играят важна роля в етиологията на невроинфекциите при децата и възрастните в България. RT-PCR е по-бърз и чувствителен метод за откриване на ЕВ РНК в ликворите с диагностична стойност в сравнение с вирусната изолация на клетъчни култури.

НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ:

- Корсун Н. и др. *Ентеровирусни серозни менингити и енцефалити в България през 2006 г. – вирусологично и клинично проучване*. Медицински преглед, 2007, 3, (под печат).

НАУЧНИ ПРОЯВИ:

- Korsun N., et al. *Comparison of the Viral Cultures and the Reverse Transcription-PCR Assays for Rapid Detection of Enterovirus RNA in Cerebrospinal Fluids of Patients with Neuroinfections in Bulgaria*. International Meeting in Emerging Diseases and Surveillance (IMED). Vienna, Austria, 23-25.02.2007, pp 98-99;
- Корсун Н. и др. *Нов подход (RT-PCR) за етиологична диагностика на ентеровируси при случаи на серозни менингити и енцефалити*. Доклад на V Национален Конгрес по Клинична Микробиология и Инфектология, Пловдив, 19-22 април, 2007.

Научният отчет е приет с **ОТЛИЧНА** оценка по скалата на Съвета по медицинска наука.

2.25. Договор № 38/2007 г. на МУ – София

НАУЧНО НАПРАВЛЕНИЕ: Инфекции. Микробиология

ТЕМА НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ПРОЕКТ: Определяне ролята на *Chlamydia trachomatis* в развитието на хроничния простатит

ПЕРИОД НА ФИНАНСОВА ПОДКРЕПА: 2007 г.

ВОДЕЩ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ: Д-р Даниел Валентинов Йорданов

ЧЛЕНОВЕ НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ЕКИП:

- Асист. д-р Весела Васкова Узунова, Катедра Микробиология;
- Гл. асист. д-р Яна Хараламбиева, Хараламбиева, дм; Катедра по Микробиология;
- Д-р Михаил Ненов Николовски, ст.н.с. II ст.; Завеждащ-отделение Бъбречна трансплантация, Катедра по Урология, МУ – София;
- Доц. д-р Йорданка Великова Узунова, ст.н.с. II ст.; Завеждащ Андрологичен сектор, Катедра по Урология, МУ – София;

АДРЕС ЗА КОНТАКТИ: 1431 София, ул. Здраве 2, Катедра по Микробиология, Тел.: +359 2 951 53 17; +359 2 9172 657

БАЗОВА ОРГАНИЗАЦИЯ: Медицински факултет, Медицински университет – София, Катедра Микробиология, ул. Здраве 2, 1431 София, тел.: +359 2 951 53 17; +359 2 9172 580

РЕЗУЛТАТИ:

Целта на настоящето проучване бе установяване разпространението на *Chlamydia trachomatis* сред 150 пациента с оплаквания от страна на простатната жлеза повече от три месеца и съмнение за инфекциозна генеза чрез културелен и полимеразно верижен метод. На всички пациенти бяха проведени следните изследвания – микроскопиране и култивиране на урина преди и след простатен масаж, култивиране с последваща имунофлуоресценция и отделно полимеразно верина реакция за доказване на причинителя от уретрален секрет. При 83 (55.33%) от 150 пациента бяха открити левкоцити в урината след простатен масаж и изолирани *E. coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Proteus*, *Pseudomonas*, *Streptococcus* и *Staphylococcus* в нея. Въз основа на получените резултати тези 83 пациента бяха причислени към Категория II простатит, означаващ още като хроничен бактериален простатит според изискванията на NIH. Останалите 67 (44.67%) бяха отнесени към Категория III - CPPS. От тях при 52 материала открихме данни за левкоцитоза. Именно тези пациенти бяха с най-голяма вероятност за инфекция, причинена от *Chlamydia trachomatis*. Положителните резултати от PCR и култивирането за доказване на *C. trachomatis* бяха

съответно 4 и 3. Отнесено към общия брой пациенти - 150, включени в проучването, разпространението на *C. trachomatis* е едва 2.66% (4 положителни на PCR проби). Отнесено, обаче към броя пациенти, включени в Категория III - 67, разпространението на *C. trachomatis* е 5.97%. Още по-висок е процентът, когато се търси разпространението на хламидията в групата с CPPS и възпалителна генеза – 7.69% (от 52 материала 4 дадоха положителен PCR резултат и 3 положителен на култивиране и имунофлуоресценция). Въпреки неясния му статут по отношение на това състояние, ние сме на мнение, че *C. trachomatis* има роля в развитието на хроничния простатит с инфекциозна генеза. Нашата препоръка към клиницистите уролози и акушер-гинеколози е да търсят тази инфекция т.к. заболяванията, които причинява хламидиалната инфекция варират от безсимптомно носителство до тежки заболявания със сериозни последици, включително стерилитет и при двата пола, както и до еректилна дисфункция при мъжете.

НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ:

- Райкова В., Йорданов Д., Митов И., Георгиев М., Узунова Й. *PCR и имунофлуоресценция на Chlamydia trachomatis след изолирането на микроорганизма чрез клетъчно култивиране като методи за доказването му в уретрален секрет и определяне неговата роля в развитието на хроничния простатит*. Урология, т. 14, бр. 3, 2008; (Статия под печат).

НАУЧНИ ПРОЯВИ:

- Ouzounova-Raykova V., Mizgova G., Ouzounova E., Mitov I. *Evaluation of the role of Chlamydia trachomatis in chronic prostatic infection*. Постер. 29th Congress of the SIU, 2-6.09.2007.

Научният отчет е приет с **ВИСОКА** оценка по скалата на Съвета по медицинска наука.

2.26. Договор № 43/2007 г. на МУ – София

НАУЧНО НАПРАВЛЕНИЕ: Инфекции. Микробиология

ТЕМА НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ПРОЕКТ: Клинично, вирусологично и молекулярно – генетично проучване върху разпространението на калцивируските инфекции в България

ПЕРИОД НА ФИНАНСОВА ПОДДРЕПА: 2007 г.

ВОДЕЩ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ: Доц. д-р Майда Михайлова Тихолова – Митова, дм

ЧЛЕНОВЕ НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ЕКИП:

- Доц. д-р Нели Стоянова Корсун, дм, Завеждащ Националната референтна лаборатория по ентеровируси в НЦЗПБ;
- Зорница Валентинова Младенова, Биолог, Националната референтна лаборатория по ентеровируси в НЦЗПБ;
- Д-р Атанас Христов Мангърров, дм, Завеждащ Детско отделение с интензивен сектор, СБАЛИПБ „Проф. Ив. Киров” ЕАД;
- Д-р Светла Алексиева, Детско отделение с интензивен сектор, СБАЛИПБ „Проф. Ив. Киров” ЕАД;
- Николай Кълвачев, студент, МФ - МУ, София.

АДРЕС ЗА КОНТАКТИ: Катедра по Инфекциозни болести, паразитология и тропическа медицина, МФ, МУ – София, СБАЛИПБ “Проф.Иван Киров” ЕАД, 1606 София, бул. Акад. Ив. Гешов 17

БАЗОВА ОРГАНИЗАЦИЯ: КИБПТМ – Медицински Факултет – МУ, София, СБАЛИПБ „Проф. Иван Киров” ЕАД

РЕЗУЛТАТИ:

Норовируси бяха открити в 36 (26.3%) фекални проби от взрива в Самоков. Вирусни патогени бяха доказани в 219 (46.6%) спорадични диарийни случаи. Сред тях ротавируси от група А бяха намерени в 28.9% (136/470) от пробите, норовируси - в 11.9% (56/470), аденовируси - в 7.7% (36/470) и астровируси - в 0.2% (1/470). Норовирусите афектираха главно децата на възраст 7-36 мес. предимно в периода февруари - април 2007.

Въведение: Норовирусите са едни от най-важните причинители на остри небактериални гастроентерити при човека. До началото на 2007 г. в България не е извършвана диагностика на норовирусите и не съществуват данни за тяхното разпространение. Целта на настоящето проучване е да се осигури информация за разпространението на норовирусите в България, клинично и епидемиологично характеризирани на случаите и генотипово характеризирани на циркулиращите щамове норовируси.

Материали и методи: Общо 133 фекални проби от епидемичния взрив в Самоков и 470 фекални проби от деца на възраст под 7 год. от 9 региони на страната, страдащи от тежки гастроентерити, бяха изследвани чрез имуноензимен метод ELISA. Извършен беше също RT-PCR и геномно секвениране.

Заключение: Резултатите от първото изследване на норовирусите доказват важната етиологична роля на тези диарийни патогени в България както и значението на използването на бързи методи за достигане на ранна диагноза и прилагане на незабавни противоепидемични мерки с цел избягване на епидемичното им разпространение.

НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ:

Статии, публикувани в списания

- Корсун Н. и др. *Етиологична структура на вирусните гастроентерити при хоспитализирани деца в България*. Практическа педиатрия, 2008, кн. 4, стр. 2-6.

Книги и монографии

- Корсун Н. *Вирусни чревни инфекции*. София. Изд. “Любомъдрие”, 2007, 144 стр.

НАУЧНИ ПРОЯВИ:

- Mladenova Z., et al. *Distribution of diarrheal viruses in hospitalized children with acute gastroenteritis in Bulgaria*. 5th World Congress of the World Society for Pediatric Infectious Diseases - WSPID, Bangkok, Thailand, November 15 – 18, 2007, Book of Abstracts, p. 256;
- Geonova T., et al. *Etiology of pediatric viral gastroenteritis in Bulgaria*. 18th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Barcelona, 19-22 April 2008;
- Mladenova Z., et al. *Viral agents detected in hospitalized pediatric gastroenteritis cases*. Second Congress of Virology (Days of Virology in Bulgaria). Sofia, Bulgaria, 28-31 May 2008.

Научният отчет е приет с **ОТЛИЧНА** оценка по скалата на Съвета по медицинска наука.

2.27. Договор № 26/2007 г. на МУ – София

НАУЧНО НАПРАВЛЕНИЕ: Медицинска паразитология и тропическа медицина

ТЕМА НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ПРОЕКТ: Разработване и сравнителна оценка на методи за имунодиагностика при болни с ехинококоза

ПЕРИОД НА ФИНАНСОВА ПОДКРЕПА: 2007 г.

ВОДЕЩ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ: Доц. Каменна Маринова Вутова, доктор

ЧЛЕНОВЕ НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ЕКИП:

- Ст. асист. д-р Нина Стоянова Янчева; Катедра по Инфекциозни, паразитни и тропически болести, МУ – София, СБАЛИПБ „Проф. Иван Киров” ЕАД;
- Светлозара Любомирова Петкова, дбн, н.с.Ист.; БАН, Институт по експериментална патология и паразитология, Централна хелминтологична лаборатория, ул. „Проф. Г. Бончев”, бл. 25;
- Асист. д-р Росица Игор Чипева; Катедра по Инфекциозни, паразитни и тропически болести, МУ – София, СБАЛИПБ “Проф. Иван Киров” ЕАД,

АДРЕС ЗА КОНТАКТИ: СБАЛИПБ “Проф. Иван Киров” ЕАД, Паразитологична лаборатория – София, бул. Акад. Иван Гешов 17, Тел.: +359 2 952 36 62, +359 2 873 30 27

БАЗОВА ОРГАНИЗАЦИЯ: Катедра по Инфекциозни, паразитни и тропически болести, МФ – София, СБАЛИПБ “Проф. Иван Киров” ЕАД

РЕЗУЛТАТИ:

Ехинококозата е хронично заболяване, често протичащо тежко, с продължителен латентен период, с рецидиви и в някои случаи завършва със смърт. В лабораторията по паразитология към катедрата по инфекциозни, паразитни и тропически болести в гр. София през периода 2007 - 2008 г. са изследвани 95 болни с ехинококоза, 50 жени и 45 мъже, на възраст от 13 до 79 г. (средна възраст 46 г.). Болните са с чернодробна (49), белодробна (21) и с асоциирана ехинококоза (25), със засягане едновременно на бял дроб или черен дроб и/или със слезка, перитонеум, гръбначен стълб и бъбреци. Използвани са инструментални (абдоминална ехография, рентгенография) и серологични методи (ELISA, РПХА микротест, латекс аглутинация, РИФ и Western blot). С най-висока чувствителност е РПХА (94.7%), като тази реакция е положителна при 100% от пациентите с асоциирана ехинококоза. ELISA е положителна при 85,3% от болните, латекс аглутинация при 92.8% и РИФ при 73.7%. С разработването и прилагането на два или три серологични методи за диагностика на ехинококозата и тяхната сравнителна оценка се постига по-голяма точност при откриване на специфичните антиехинококови антитела при тази тежко протичаща паразитоза.

НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ:

- *Сравнителна оценка на методи за имунодиагностика при болни с ехинококоза.* Подготвя се за публикуване в списание.

НАУЧНИ ПРОЯВИ:

- *Разработване и сравнителна оценка на методи за имунодиагностика при болни с ехинококоза.* Доклад подготвен за изнасяне на научен форум.

Научният отчет е приет с **ДОБРА** оценка по скалата на Съвета по медицинска наука.

2.28. Споразумение № 4/2006 г. по Договор № 10/2005 г. на МУ – София

НАУЧНО НАПРАВЛЕНИЕ: Терапевтична стоматология

ТЕМА НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ПРОЕКТ: Изследване на някои биохимични и микробиологични параметри на смесена слюнка и зъбна плака на кариес-резистентни и кариес-нерезистентни пациенти

ПЕРИОД НА ФИНАНСОВА ПОДКРЕПА: 2006 г.

ВОДЕЩ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ: Ст. асист. д-р Добрина Павлова Караяшева

ЧЛЕНОВЕ НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ЕКИП:

- Ст. асист. д-р Добрина Павлова Караяшева, Факултета по Дентална медицина, София, Катедра по Консервативно зъболечение;
- Д-р Силвия Лилова Димитрова, общопрактикуващ доктор по Дентална медицина.

АДРЕС ЗА КОНТАКТИ: 1431 София, бул. Св. Георги Софийски 1, ет. 10, каб. 1022, Катедра по Консервативно зъболечение; телефони: сл. +359 2 954 12 87, дом.: +359 2 865 94 10

БАЗОВА ОРГАНИЗАЦИЯ: Факултет по Дентална медицина, Медицински университет – София, Катедра по Консервативно зъболечение

РЕЗУЛТАТИ:

Резултатите от изследването са представени таблично и графично. Таблица 1 демонстрира, че тенденцията и при двата ензима - *кисела и алкална фосфатаза*, е еднаква за двата пола, както и за кариес-активните и кариес-резистентните студенти и тя е: повишаване на стойностите на ензимите в ахигиенния период. Тенденцията при α – *амилазата* е обратната - понижаване на стойностите ѝ в ахигиенния период, както при кариес – активните така и при кариес – резистентните студенти, и при двата пола.

Статистически достоверни разлики (табл.1, $p < 0.05$) се установиха за киселата фосфатаза и алфа – амилазата и за двата изследвани периода, при сравнението на кариес – активните към кариес – резистентните участници, като не разделяхме двете групи по пол.

Ясно е изразена тенденцията за повишаване стойностите на калция и фосфора в ахигиенния период при жените. Изключение прави стойността на фосфора в ахигиенен период, при кариес – активните жени, където се наблюдава слаба промяна – от 4.29 на 4.27 mmol/l. Не се установиха статистически достоверни разлики за калция и фосфора в двата изследвани периода. (табл.2, $**p > 0.05$)

Табл. 3 и графика 1 демонстрират, че след изплакване на устата с 5% захарозен разтвор, първоначалното рН на слюнката при всички групи се възстановява до 30 минута. Най-ниско рН на 5-та минута (pH_{5min}) след изплакване на устата, със захарозния разтвор се отчита при кариес-резистентните жени - 5.63. ($*p < 0.05$)

НАУЧНИ ПРОЯВИ:

- Караяшева Д., Маринова М., Ботева Е. *Salivary enzymes in caries-active and caries-resistant subjects*. Постерна презентация на 17 –та Асамблея на ИМАВ, 3-6 май, 2007г., Варна – България (Приложение 6).

Научният отчет е приет с **ВИСОКА** оценка по скалата на Съвета по медицинска наука.

2.29. Договор № 48/2007 г. на МУ – София

НАУЧНО НАПРАВЛЕНИЕ: Детска стоматология

ТЕМА НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ПРОЕКТ: СЕМ сравнителна характеристика на дентина на временни и постоянни зъби. Промените на зъбните структури вследствие на деминерализация, депротеинизация и приложение на съвременните генерации адхезивни системи

ПЕРИОД НА ФИНАНСОВА ПОДКРЕПА: 2007 г.

ВОДЕЩ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ: Наталия Христова Грънчарова

ЧЛЕНОВЕ НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ЕКИП:

- Наталия Христова Грънчарова.

АДРЕС ЗА КОНТАКТИ: Факултет по Дентална Медицина, Медицински Университет – София, ул. Г. Софийски 1, Тел: +359 888 233 848

БАЗОВА ОРГАНИЗАЦИЯ: Факултет по Дентална медицина, Катедра по Детска Дентална Медицина

РЕЗУЛТАТИ:

При изпълнение на поставените задачи в този проект ние получихме следните резултати:

Дентинът на временните зъби се проявява като значително по-уязвим при третирането му с ецващи агенти в сравнение с дентина на постоянните зъби. Ецването на дентина на временните зъби за 7 секунди с 35% фосфорна киселина води до цялостно отстраняване на замърсяващия слой. В тази връзка съкращаването на времето за ецване на дентина на временните зъби на половина от това, препоръчано от фирмите производители за третиране при постоянните зъби е удачно предложение за клиничната практика. Прилагането само на депротеинизиращо средство върху открита дентинова повърхност не е достатъчно, за да отстрани замърсяващия слой, получен вследствие на механичната обработка на дентина. Изследваните адхезивни системи се отнасят различно в зависимост от вида на зъбните структури – емайл или дентин, от това дали се третира временен или постоянен зъб, както и в зависимост от техния химичен състав. Депротеинизацията на предварително деминерализиран дентин води до създаване на много по-порьозна повърхност в сравнение с тази получена само след ецване – с фуниевидно разширени дентинови каналчета и открити вторични тубулни отвори в пери- и интертубуларния дентин и отстранен колаген. Аплицирането на адхезивни системи четвърта и пета генерация – one bottle върху деминерализиран и депротеинизиран дентин има за последица образуването хибриден слой, от който започват адхезивни запушалки, които са по-къси в сравнение с тези образувани в дентин, който е само деминерализиран. Тези адхезивни запушалки са с по-голяма дебелина и по-добре изразена фуниевидна форма в сравнение с онези получени само вследствие на деминерализация. Тези характеристики предопределят и очакването за постигането и на по-голяма здравина на свързване, получена при деминерализация и депротеинизация на дентиновия субстрат.

НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ:

- Гатева Н. *Сравнителни СЕМ изследвания на промените по повърхността на дентина при временни и постоянни зъби след ецване.*

Научният отчет е приет с **ОТЛИЧНА** оценка по скалата на Съвета по медицинска наука.

2.30. Договор № 53/2007 г. на МУ – София

НАУЧНО НАПРАВЛЕНИЕ: Детска стоматология. Инфекции. Микробиология, Имуна система

ТЕМА НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ПРОЕКТ: Изследване на орални биомаркери и проучване ролята на Candida в оралната екосистема при деца

ПЕРИОД НА ФИНАНСОВА ПОДКРЕПА: 2007 г.

ВОДЕЩ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ: Доц. д-р Мая Рашева Рашкова, дм

ЧЛЕНОВЕ НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ЕКИП:

- Доц. д-р Милена Димитрова Пенева, дм; Катедра по детска дентална медицина, Факултет по Дентална медицина, МУ – София;
- Проф. д-р Марта Петрова Балева, дмн; Лаборатория по клинична имунология, МУ – София;
- Асист. д-р Мариета Белчева; Катедра по ЛЧР и ОД, Факултет по Дентална медицина, МУ – София;
- Ст. асист. д-р Нина Тонева; Катедра Детска дентална медицина, Факултет по Дентална медицина, МУ – София.

АДРЕС ЗА КОНТАКТИ: Факултет по Дентална медицина, МУ – София, бул. Г. Софийски 1, Телефони: Мобилен - +359 888 215 033, домашен - +359 2 955 42 38; служебен - +359 2 954 12 92.

БАЗОВА ОРГАНИЗАЦИЯ: Факултет по Дентална медицина, МУ София, бул. Г. Софийски 1

РЕЗУЛТАТИ:

Разнообразието в оралната екология, множеството фактори от локален и общ характер, характеризиращи биологичната среда в устата, както и общият здравословен статус на детето поддържат равновесието в сложната и динамична орална система. Всички тези фактори определят тънката граница между здраве и болест в детския организъм и устната кухня.

С настоящия проект проучихме някои от тези параметри, които наричаме орални биомаркери. Те ще станат част от стройна система за оценка на риск от най-честите орални заболявания в детско-юношеска възраст.

Слюнчен ток, рН, консистенция, буферен капацитет са маркери на слюнката, които характеризират основната течна орална среда. Те се влияят от общото здраве на организма и същевременно влияят върху оралната патология директно, или индиректно чрез въздействието си върху плаковия биофилм.

Беше доказано, че оралната Candida е един от най-рано колонизиращите МО в устната кухня, непосредствено след раждане и особено ако децата са от рискови бременности, със системни увреждания и хронични заболявания. Зависимостите, които открихме ни дават основание да приемем оралната Candida за маркер показващ влиянието на общото състояние на организма върху оралната еубиоза.

Направените от нас проучвания на орални Lactobacilli показаха, че този МО също може да се приеме за маркер на орална рискова среда, но за разлика от Candida, той се променя според локалните рискови фактори, като киселинност на средата, въглехидратен клирънс, кариозна среда и др.

За първи път у нас е направено проучване на локалния секреторен имунитет, като част от комплексната оценка на оралната рискова среда при деца с различни заболявания. Резултатите показват, че секреторният имунитет се стимулира повече от локални имуногенни фактори и имунопатологични процеси, а се влияе в по-малка степен от системни заболявания, каквото е диабетът.

Създаването на система от орални биомаркери ще промени подхода при диагностика, лечение и профилактика на оралните заболявания в детска възраст. Конкретната насоченост на ниво индивидуална оценка на орален риск ще даде възможност за превантивен подход, който е особено ценен както при зъбния кариес така и при всяка друга орална патология в детско-юношеска възраст.

НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ: Подготвят се за печат.

НАУЧНИ ПРОЯВИ:

- Рашкова М. и др. *Орална Candida – маркер за влияние на общото състояние на организма върху оралната среда при деца до 1 г.* (Презентация). 18-та годишна асамблия на ИМАВ, 8-11 май 2008, Варна, Златни пясъци;
- Рашкова М., Тонева Н., Белчева М., Пенева М. *Орална колонизация с Candida при новородени – рискови фактори свързани с бременността и раждането на детето.* (Постер). 18-та годишна асамблия на ИМАВ, 8-11 май 2008, Варна, Златни пясъци;
- Рашкова М., Тонева Н., Белчева М. *Действие на пробиотична хранителна добавка - “Imunobor biotic” върху оралната екосистема – клиничен експеримент.* (Постер) 18-та годишна асамблия на ИМАВ, 8-11 май 2008, Варна, Златни пясъци.

Научният отчет е приет с **ВИСОКА** оценка по скалата на Съвета по медицинска наука.

2.31. Договор № 44/2007 г. на МУ – София

НАУЧНО НАПРАВЛЕНИЕ: Фармакология и токсикология. БАВ и лекарства

ТЕМА НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ПРОЕКТ: Приложение на метода “Монте Карло симулации” в популационния фармакокинетичен анализ на кофеин

ПЕРИОД НА ФИНАНСОВА ПОДКРЕПА: 2007 г.

ВОДЕЩ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ: Проф. д-р Димитър Николов Терзииванов, дмн

ЧЛЕНОВЕ НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ЕКИП:

- Доц. д-р Иванка Николова Атанасова, Изпълнителна Агенция по Лекарства;
- Кристина Василева Божинова, н.с. II ст.; УМБАЛ “Св. Ив. Рилски” ЕАД.

АДРЕС ЗА КОНТАКТИ: УМБАЛ “Св. Ив. Рилски” ЕАД, бул. Акад. Ив. Гешов 15, 1431 София;
Тел: +359 2 952 35 54

БАЗОВА ОРГАНИЗАЦИЯ: Медицински факултет, Катедра по вътрешни болести, Клиника по Клинична фармакология и фармакокинетика, УМБАЛ “Св. Ив. Рилски” ЕАД, София

РЕЗУЛТАТИ:

Монте Карло симулационният метод, като стохастичен подход е метод, който трансформира не-случайните проблеми в случайни за облекчаване на техните решения чрез статистическо пробонабиране на виртуален набор от данни. Представен е нов подход за приложение на непараметричния популационен фармакокинетичен (ФК) анализ с МС симулации при лекарственото фенотипизиране на CYP1A2 активността за набор от МС симулирани индивиди, основан на наши вече публикувани данни. Непараметричният популационен ФК анализ предостави сигурни данни за тримодално разпределение на CYP1A2 активността в тази популация от 250 МС симулирани индивида с 10 пробовземания от всеки. Резултатите недвусмислено подкрепят нашите предишни наблюдения от реален клиничен набор от проби, взети от 34 индивида от кавказката раса, които нямат роднински връзки помежду си. (по 2 случайни проби за индивид). Във всеки от клъстерите за разпределението на активността на CYP1A2 („висок”, „среден” и „нисък”) има нормално разпределение. Очевидно, в клинични условия е невъзможно да се вземат проби от 250 случайни индивида при 10-точкова схема за пробовземане. Тези резултати показват изключително полезното приложение на МС симулирането при лекарственото фенотипизиране особено за клиничен набор от данни, които са ограничени и случайно разпределени.

НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ:

- Terziivanov D., Bozhinova K. *Applications of Monte Carlo methods in clinical pharmacology and therapeutics. The method of Monte Carlo simulations in drug phenotyping.* Journal of Clinical Medicine. (Под печат).

НАУЧНИ ПРОЯВИ:

- Терзииванов Д., Божинова К. *Популационна фармакокинетика, индивидуализиране на дозовия режим и фенотипизиране.* IV международен симпозиум по клинична фармакология и терапия. София, България; 25-26 октомври; стр. 20.

Научният отчет е приет с **ОТЛИЧНА** оценка по скалата на Съвета по медицинска наука.

3 Медико-социална област

3.1. Договор № 46/2007 г. на МУ – София

НАУЧНО НАПРАВЛЕНИЕ: Ендокрини жлези. Рак: биология, епидемиология, терапия. Социална медицина и общественото здравеопазване

ТЕМА НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ПРОЕКТ: Разширен регистър на хипофизните тумори в България

ПЕРИОД НА ФИНАНСОВА ПОДДРЕПА: 2007 г.

ВОДЕЩ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ: Доц. д-р Димитър Добринов Чаръкчиев, дм

ЧЛЕНОВЕ НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ЕКИП:

- Гл. асист. д-р Радина Стефанова Иванова, дм; КЦЕГ, МУ – София;
- Доц. д-р Илияна Атанасова Борисова, дм; КЦЕГ, МУ – София;
- Асист. д-р Мария Костадинова Янева; КЦЕГ, МУ – София;
- Гл. Асист. д-р Емил Славев Начев; КЦЕГ, МУ – София.

АДРЕС ЗА КОНТАКТИ: УСБАЛЕ “Акад. Иван Пенчев”, ул. Дамян Груев 6-8; 1303 София, Тел.: +359 2 980 71 12, тел./факс: +359 2 987 41 45; +359 2 987 72 01 / вътр. 277

БАЗОВА ОРГАНИЗАЦИЯ: Медицински факултет, КЦЕГ, УСБАЛЕ “Акад. Иван Пенчев”

РЕЗУЛТАТИ:

Определени са показателите за контрол на състоянието на пациенти с хипофизни тумори. Променливите са определени по литературни данни, съгласно изискванията на клиницистите и експертите – консултанти.

Изследвана е информативността на симптомите и параклиничните показатели със статистически методи, определен е минимум данни включени в общия модул на системата.

Изградена е специализирана информационна система за поддържане на разширен регистър на хипофизните тумори в България. Документацията и съобщенията, касаещи работата със системата са достъпни в реално време по време на експлоатацията ѝ. Подготвени са документи за регистриране в Комисията за защита на личните данни. Определен е образец на декларации за работещите с регистъра.

Извършена е популация на регистъра с данни от болничната информационна система на УСБАЛЕ и Българския национален раков регистър. Общо са импортирани 4645 болнични епизоди. Данните са допълнени от оператор с подледващ контрол от клиницист и патолог - 141 болни с акромегалия и 169 с пролактиноми; общо 310 болни. Допълнително за целите на статистиката са ползвани данните за 174 оперирани случая с акромегалия и 74 оперирани болни с хормонално неактивни тумори на хипофизата.

Подготвен е специален информационен WEB сайт с адрес: www.medicalnet-bg.org/htreg и материал за включване в бъдещето издание на ръководството “Диагностика, лечение и проследяване на болните със злокачествени новообразувания”.

Научният отчет е приет с **ВИСОКА** оценка по скалата на Съвета по медицинска наука.

3.2. Договор № 32/2006 г. на МУ – София

НАУЧНО НАПРАВЛЕНИЕ: Социална медицина и обществено здравеопазване

ТЕМА НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ПРОЕКТ: Поредността на раждането – вероятен фактор за шизофрения

ПЕРИОД НА ФИНАНСОВА ПОДКРЕПА: 2006 г.

ВОДЕЩ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ: Гл. асист. Жения Георгиева Георгиева, магистър по психология

АДРЕС ЗА КОНТАКТИ: Катедра по Превантивна медицина, ФОЗ, ул. Бяло Море 8, 1527 София, телефони: домашен - +359 2 981 50 62; служебен - +359 2 943 24 86; мобилен - +359 885 526 041, e-mail: jeanager@omega.bg

БАЗОВА ОРГАНИЗАЦИЯ: Факултет по обществено здраве (ФОЗ) при МУ – София, Катедра по Превантивна медицина

РЕЗУЛТАТИ:

Крос-секционнo проучване на диспансеризирани с диагноза шизофрения жители на три централни столични района. Водещ метод - документален. Обхванати 66,54% от контингента: 181 лица. Установени диаметрално противоположни тенденции при мъже и при жени, както и при 2 диагностични под-групи: шизофрения- параноидна форма (295.3) и шизоафективна психоза (295.7). Тяхното negliжиране, когато се търси общо връзка между рождена позиция и шизофрения, е лансирано като един от факторите, отговорен за противоречивите резултати, натрупани в тази сфера. Открито е почти пълно припокриване между резултатите, установени при мъже с параноидна шизофрения и жени с шизоафективна психоза, и от друга страна – при мъже с шизоафективна психоза и жени с параноидна шизофрения. Изпробвани 3 схеми за категоризация на рождената позиция. Намерена като най-удачна категоризацията: „единствено”, „предпоследно”, „последно” дете в семейството, от което произхожда пробантът. Най-отчетливи тенденции, обосновавали издигането на хипотези (една от които, базирана на статистическа значимост между показатели, при $p < 0,02$) за връзката между изследваната променлива и риска за развитие на заболяването, са идентифицирани при мъжете с диагноза 295.3 и жените с диагноза 295.7. При тях хипотезата гласи, че най-нисък е рискът при „единствени деца”, следван от този при „предпоследни деца” (тук се включват и тези, които са били „първо” в семейство с 2 деца), а най-висок е рискът при „последни”. При жени с диагноза 295.3 и мъже с 295.7 тенденциите са слабо изразени, като и тук като най-„застрашена” се очертава позицията „последно дете”, но позицията „единствено дете” престава да е благоприятна. Хипотезите могат да бъдат отнасяни към живеещи в урбанизиран (градски) контекст.

НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ:

- Георгиева Ж. *Семейство, зависимост и взаимозависимост*. Бюлетин на превантивно-информационен център по проблемите на наркоманиите – София 1(18), април 2007, 6-9;
- Георгиева Ж. *Рождена позиция, семейна структура и здраве*. В: Интердисциплинност: проблеми, подходи, решения /Сборник статии/ С.,ТЕМТО, 2006, .200-203;
- Георгиева Ж., Маринова В., Георгиева Ц. *Структура на семейството и здраве*. Trakia Journal of Sciences ISSN 1312-1723, 5 № 2, 2007, под печат.

НАУЧНИ ПРОЯВИ:

- Petrov I., Georgieva J. *Birth Order and Healthy Ageing*. In: Advances in Gerontology. International Association of Gerontology and Geriatrics. VI European Congress “Healthy and Active Ageing for All Europeans” In the framework of the United Nations Research Agenda on Ageing for the 21st Century, 5-8 July, 2007, Saint Petersburg, Russia, Abstract Book. – Saint

Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology of the North-Western Branch of the Russian Academy of Medical Sciences. Санкт Петербург, Эскулап, 2007, 344с. ISSN 1561-9125, 20, №3, 2007, 330.

Научният отчет е приет с **ДОБРА** оценка по скалата на Съвета по медицинска наука.

3.3. Договор № 6/2006 г. на МУ – София

НАУЧНО НАПРАВЛЕНИЕ: Нови методи. Социална медицина и обществено здравеопазване

ТЕМА НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ПРОЕКТ: Електронно обучение на студенти по Здравен мениджмънт, базирано на информационните и комуникационни технологии

ПЕРИОД НА ФИНАНСОВА ПОДКРЕПА: 2006 г.

ВОДЕЩ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ: Проф. д-р Цекомир Влайков Воденичаров, дмн

ЧЛЕНОВЕ НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ЕКИП:

- Д-р Вихрен Николаев Петков, дм, гл. асистент по социална медицина и здравен мениджмънт, Катедра по Здравен мениджмънт, ФОЗ, МУ-София;
- Инж. Николай Ангелов Попов, докторант, ст. асистент по медицинска информатика и статистика, Катедра по икономика на здравеопазването, ФОЗ, МУ – София;

АДРЕС ЗА КОНТАКТИ: Декан на Факултет по обществено здраве (ФОЗ) при МУ-София, ул. Бяло Море 8, 1527София, телефон: +359 2 943 21 27

БАЗОВА ОРГАНИЗАЦИЯ: Факултет по обществено здраве (ФОЗ) при МУ – София

РЕЗУЛТАТИ:

При реализацията на проекта беше проведено обучение на студентите със средствата на мултимедията. Те усвоиха умения в областта на ИКТ - необходими за успешното изпълнение на поставените задачи и мултимедийно представяне на резултатите. Студентите бяха разделени на 7 екипа. На всички беше поставен казусът “Проучване на дейността и удовлетвореността от общо практикуващия лекар и стратегически план за нейната оптимизация”. Всеки екип самостоятелно проведе анкетно проучване, хронометрия и обработи получената информация. За нуждите на проекта беше създаден уеб сайт с адрес: www.e-foz.org, изграден на базата на т. нар. свободен софтуер Moodle. Във виртуалния форум към сайта студентите поставяха възникнали по време на работата на екипите въпроси и обсъждаха проблемите както помежду тях, така и с преподавателите. По време на своята работа студентите са анкетирани 441 лица, имат 621 участия във форума, ползвали са други средства за комуникация помежду си (обмен на съобщения, звук и видеовръзка в реално време).

Всички екипи предадоха на хартиен и електронен носител резултатите от своята работа и направиха мултимедийно представяне пред преподавателския екип.

НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ:

- Popov N., Petkov V. *Application of ICT to student e-ducation in health management*. 20th International Conference on Systems for Automation of Engineering and Research (SAER-2006) Varna, Bulgaria 23-24 September 2006 pg. 155-159
- Петков В., Попов Н. *Новите технологии в помощ при обучението на студентите по здравен мениджмънт*. Здравен Мениджмънт Под печат;

- Попов Н., Петков В. *Резултати от пилотния проект по ИКТ базирано обучение на студентите от ФОЗ, МУ – София*. Здравен Мениджмънт Под печат;

НАУЧНИ ПРОЯВИ:

- Popov N., Petkov V. *Студентско обучение, базирано на информационни и комуникационни технологии*. Национална конференция “Европейската интеграция, младежта на България и иновационното и информационно общество”, София, 18 Май 2007 г., БАН;
- Petkov V., Popov N. *Results of ICT based student e-ducation in health management*. International Conference on Information Technologies – InfoTech – 2007 Varna, Bulgaria 21-22 Септември 2007 Под печат.

Научният отчет е приет с **ОТЛИЧНА** оценка по скалата на Съвета по медицинска наука.

3.4. Договор № 12/2006 г. на МУ – София

НАУЧНО НАПРАВЛЕНИЕ: Нови методи

ТЕМА НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ПРОЕКТ: Методология, методика и технология на Web-базирана дистанционна магистратура по медицинска биохимия съобразно Наредбата за държавните изисквания за организиране на дистанционна форма на обучение във висшите училища

ПЕРИОД НА ФИНАНСОВА ПОДКРЕПА: 2006 г.

ВОДЕЩ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ: Проф. Ганка Петрова Косекова, дб, дпн

ЧЛЕНОВЕ НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ЕКИП:

- Доц. д-р Алексей Алексеев, дб; Катедра по химия и биохимия, МФ, МУ – София;
- Доц. Иван Петров Иванов, дх; Катедра по химия и биохимия, МФ, МУ – София.

АДРЕС ЗА КОНТАКТИ: Катедра по химия и биохимия, ул. Здраве 2, стая 308, Тел.: +359 2 9172 567, +359 878 35 27 37

БАЗОВА ОРГАНИЗАЦИЯ: Медицински факултет, Катедра по химия и биохимия

РЕЗУЛТАТИ:

Разработена е методологията, методиката и технологията на Web-базирана дистанционна магистърска програма по медицинска биохимия съобразно Наредбата за държавните изисквания за организиране на дистанционна форма на обучение във висшите училища. Разработена е концепцията, избран и охарактеризиран е подходящ за медицинското образование педагогически модел, а именно – проблемно-ориентирано Web-базирано обучение. Този модел позволява интегриране на теоретични и клинични дисциплини, улеснява активното самостоятелно учене на студентите и ги подготвя за непрекъснато професионално усъвършенстване. Описани са подробно методите за създаване на електронни курсове от преподавателите, както и инструкции за студентите, които ще ги ползват. Чрез интердисциплинарни взаимодействия са разработени изискваните по Закона за Висшето образование учебни документи (учебен план-програма за магистратурата, квалификационна характеристика на завършващите и учебни програми на отделните дисциплини) в различни варианти в зависимост от вида на кандидатите – бакалаври от медицински университети (медицински сестри, акушерки и др.), бакалаври (или магистри) от немедицински университети с биологично или химично направление. Разработени са принципите

на университетския правилник за въвеждане дистанционната форма на обучение. Създадена е нова Drupal-базирана система и сайт за дистанционното обучение в МУ-София с повишена сигурност. При запазване на досегашните положителни характеристики, добавени са нови полезни опции по отношение на търсенето и комуникациите. Работата е осъществена с подкрепата на МУ-София (грант 12/2006).

НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ:

- Alexeev A. *Concept for Reconstruction of MUS Portal into UESIE via Creation of New University Hardware Modular Integral System*. International Conference on Computers Systems and Technologies (CompSysTech'07), 2007, Rousse, Bulgaria, Section IV, 1-6м
- Алексеев А., Косекова Г. *Методология, методика и технология на дистанционната Web-базирана магистратура по медицинска биохимия*. София, 2007, монография, предадена за печат.

НАУЧНИ ПРОЯВИ:

- Abraham K., Mammen S., Omede K., Roussev A., Kossekova G. *Interactive tests for self-assessment and examination in the Web-based distance Master of Science Program in Medical Biochemistry*, Abstract Book of VI International Congress of Medical Science, 10-13 May, 2007, Sofia, Bulgaria, TRIBUNA MEDICA, Supplement to issue 1/2007, vol. LIX, p. 243;
- Petrov R., Pukalski Ya., Assov S., Ivanov I. *Problem-solving oriented learning in Chemistry – example of a clinical case with vitamin C deficiency*. Abstract Book of VI International Congress of Medical Science, 10-13 May, 2007, Sofia, Bulgaria, TRIBUNA MEDICA, Supplement to issue 1/2007, vol. LIX, p. 244;
- Simeonov D., Jukov N., Alexeev A., Kossekova G., *Web-based dictionary of Biochemistry in the distance Master of Science Program in Medical Biochemistry*. Abstract Book of VI International Congress of Medical Science, 10-13 May, 2007, Sofia, Bulgaria, TRIBUNA MEDICA, Supplement to issue 1/2007, vol. LIX, p. 251;
- Ivanov I., Bechev R., Spasov O., Alekseev A., Kossekova G. *Algorythm and preparation of clinical case simulations in the Web-based distance Master of Science*. Program in Medical Biochemistry, Abstract Book of VI International Congress of Medical Science, 10-13 May, 2007, Sofia, Bulgaria, TRIBUNA MEDICA, Supplement to issue 1/2007, vol. LIX, p. 245;
- Chunchukova I., Dosev L., Roussev A., Alekseev A., Kossekova G. *Scope and significance of the clinical case simulations in the Web-based distance Master of Science Program in Medical Biochemistry*. Abstract Book of VI International Congress of Medical Science, 10-13 May, 2007, Sofia, Bulgaria, TRIBUNA MEDICA, Supplement to issue 1/2007, vol. LIX, p. 246;
- Minassian R., Poroyliev N., Batinkov N., Alexeev A., Kossekova G. *Virtual models in Biochemistry for the Web-based distance Master of Science Program in Medical Biochemistry*. Abstract Book of VI International Congress of Medical Science, 10-13 May, 2007, Sofia, Bulgaria, TRIBUNA MEDICA, and Supplement to issue 1/2007, vol. LIX, p. 247.

Научният отчет е приет с **ОТЛИЧНА** Оценка по скалата на Съвета по медицинска наука.

3.5. Договор № 49/2007 г. на МУ – София

НАУЧНО НАПРАВЛЕНИЕ: Социална медицина и обществено здравеопазване и геронтология

ТЕМА НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ПРОЕКТ: Проучване на специфичните професионални трудности и образователни потребности на здравните специалисти при осигуряване на медико-социална помощ за възрастни и стари хора

ПЕРИОД НА ФИНАНСОВА ПОДДРЕПА: 2007 г.

ВОДЕЩ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ: Доц. д-р Полина Ангелова Балканска – Георгиева, дм

ЧЛЕНОВЕ НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ЕКИП:

- Проф. Теодор Николов Попов, дп, Катедра по Медицинска педагогика, Факултет по обществено здраве;
- Доц. д-р Маргарита Димитрова Митова, дм, Катедра по Медицинска педагогика, Факултет по обществено здраве;
- Доц. Людмила Найденова Чакърлова, дп, Катедра по Медицинска етика и право, Факултет по обществено здраве;
- Доц. д-р Захарина Ангелова Савова, дм, Катедра по медицинска педагогика, Факултет по обществено здраве;
- Гл. асист. Силвия Младенова Младенова, дм, Катедра по Медицинска педагогика, Факултет по обществено здраве;
- Гл. асист. д-р Нели Николаева Петрова, Катедра по Медицинска етика и право, Факултет по обществено здраве;
- Гл. асист. Добриана Александрова Спасова – Сиджимова, дф, Катедра по Медицинска педагогика, Факултет по обществено здраве.

АДРЕС ЗА КОНТАКТИ: Катедра по Медицинска педагогика, Факултет по обществено здраве, Медицински университет – София, ул. Бяло море 8, ет. 5, 1527 София, тел. +359 2 9432 604, e-mail: polirum@abv.bg

БАЗОВА ОРГАНИЗАЦИЯ: Катедра по Медицинска педагогика, Факултет по обществено здраве, Медицински университет – София

РЕЗУЛТАТИ:

Проведеното проучване установява и анализира специфичните професионални трудности на здравните специалисти при осигуряване на медико-социална помощ за стари хора, и уточнява образователните им потребности в областта на геронтологията и гериатричната практика. Анкетирани са общо 1875 души от 10 града в страната. От тях 940 са професионалисти по здравни грижи и 935 лица на/над 60 годишна възраст, потребители на здравни грижи. Определени са основните причини за трудностите на здравните специалисти при осъществяване на грижи за възрастни пациенти. Установени са липсващи или недостатъчни познания в областта на геронтологията и гериатричните грижи при половината респонденти. Образователните им потребности по медицинска геронтология са в следните основни области: специфика в проявите на заболяванията при възрастните пациенти; възрастови промени в психиката и поведението им; комуникативни умения за работа с възрастни пациенти; обучение в здравни грижи на хронично болните и техните семейства; профилактика на стареенето.

Според 2/3 от анкетиранияте възрастни пациенти уменията за общуване, търпението и отзивчивостта са едни от най-необходимите качества, които трябва да притежават здравните кадри освен професионалните им компетенции за осъществяване на манипулации и грижи. По отношение качеството на обслужване, което са получили възрастните хора, ползвали здравни

услуги, най-общо съотношението удовлетворени към неудовлетворени е 43%: 33%. Близко $\frac{1}{4}$ от респондентите са отчасти удовлетворени от здравното обслужване. Цялостната оценка на грижите и отношението на здравните специалисти, която дават пациентите, е положителна.

Въз основа на данните от проучването са изготвени препоръки за подобряване на здравната помощ за стари хора и адаптирането на образователната подготовка на здравните специалисти към изискванията за осъществяване на компетентни гериатрични грижи в България.

НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ:

- Балканска П., Младенова С., Георгиев Н. *Професионални трудности на здравните специалисти в грижите за възрастни пациенти*. Сестринско дело, 40, 2008, № 4, 6-11;
- Балканска П., Младенова С., Георгиев Н. *Стареене на населението и насоки в развитието на здравните грижи*. Сестринско дело, 40, 2008, № 4, 30-33;
- Балканска П. *Проблеми и тенденции в обучението на професионалисти, осигуряващи грижи за възрастни хора*. Акад. сп. Управление и образование, 2008, т. 4, 3, 76 – 80;
- Балканска П., Попов Т., Младенова С. и др. *Ейджизъм и психосоциални практики с възрастни*. Гражданска идея в действие, под ред. Акад. Н. Манолов, изд. ТЕМПО, София, 2008, 158 – 162;
- Младенова С., Балканска П., Попов Т. и др. *Европейски приоритети на университетското образование на здравни специалисти в условията на демографско застаряване*. Юбилеен сборник «120 години Софийски университет «Св. Кл.Охридски» и развитие на педагогическата наука», изд. Веда – Словена – ЖГ, 2008 г., 571- 578;
- Балканска П., Георгиев Н., Младенова С. *Образователни потребности на професионалистите по здравни грижи в областта на геронтологията*. Здравна политика и мениджмънт (под печат за бр.6, 2008 г.);
- Балканска П., Георгиев Н., Младенова С. *Самооценка на нивото на познания по геронтология на професионалистите по здравни грижи*. Интердисциплинната идея в действие, под ред. акад. Н. Манолов, изд. ТЕМПО, София, 2008 (под печат);
- Балканска П., Георгиев Н. *Приоритетни насоки на здравните грижи в условията на демографски преход*. Интердисциплинната идея в действие, под ред. акад. Н. Манолов, изд. ТЕМПО, София, 2008 (под печат);
- Младенова С., Балканска П., Георгиев Н. *Професионални трудности на специалистите от домовете за стари хора*. Юбилеен сборник „Подготовка, професионална реализация и социален статус на социалния работник”, Университетско изд. СУ, 2008 (под печат);
- Балканска П., Георгиев Н., Младенова С. и др. *Тенденции в обучението по медицинска геронтология*. Юбилеен сборник «120 години университетска педагогика – между традициите и нови новите предизвикателства». Университетско изд. СУ, 2008 (под печат);
- Балканска П., Георгиев Н., Младенова С. *Управление на грижите в домовете за стари хора с деменция*. Юбилеен сборник „Подготовка, професионална реализация и социален статус на социалния работник”, Университетско изд. СУ, 2008 (под печат);
- Balkanska P., Georgiev N., Mladenova S. *When working with the dying elderly*. The Hartford Institute for Geriatric Nursing NYU, 2008 (прието за публикуване).

НАУЧНИ ПРОЯВИ:

- Балканска П., Попов Т., Младенова С. и др. *Ейджизъм и психосоциални практики с възрастни*. Интердисциплинна гражданска академия, Двадесет и първа научно-технологична сесия «Контакт 2008», София, България, 6 юни 2008, стр. 4;
- Балканска П. *Неотложна необходимост от разширяване на образователния капацитет в сферата на геронтологията и гериатрията*. Пета международна конференция „Националната стратегия за висше образование и пазара на труда в България”, Международно Висше бизнес училище – Ботевград, Правец, България, 13 – 14 юни 2008, стр. 3;
- Балканска П. *Проблеми и тенденции в обучението на професионалисти, осигуряващи грижи за възрастни хора*. Международна конференция «Образование, наука, икономика и технологии в глобалния свят», Бургаски университет «Проф. д-р Асен Златаров», Факултет по социални науки, Бургас, България, 12-14 септември 2008, стр. 4;
- Балканска П., Георгиев Н., Младенова С. и др. *Тенденции в обучението по медицинска геронтология*. Научна конференция «120 години специалност педагогика – традиции и нови реалности», Софийски университет, Китев, България, 20 – 21 септември 2008;
- Балканска П., Георгиев Н., Младенова С. *Самооценка на нивото на познания по геронтология на професионалистите по здравни грижи*. Интердисциплинна гражданска академия, Двадесет и втора научнотехнологична сесия «Контакт 2008», София, България, 31 октомври 2008, стр. 2;
- Балканска П., Георгиев Н. *Приоритетни насоки на здравните грижи в условията на демографски преход*. Интердисциплинна гражданска академия, Двадесет и втора научнотехнологична сесия «Контакт 2008», София, България, 31 октомври 2008, стр. 1;
- Младенова С., Балканска П., Георгиев Н. *Професионални трудности на специалистите от домовете за стари хора*. Научно-практическа конференция с международно участие „Подготовка, професионална реализация и социален статус на социалния работник”, Факултет по педагогика, Софийски университет „Св. Кл. Охридски”, София, България, 7 – 8 ноември 2008 г, стр. 5;
- Балканска П., Георгиев Н., Младенова С. *Перспективи в професионалната подготовка на специалисти за работа с възрастни хора с деменция*. Научно-практическа конференция с международно участие „Подготовка, професионална реализация и социален статус на социалния работник”, Факултет по педагогика, Софийски университет „Св. Кл. Охридски”, София, България, 7–8 ноември 2008 г., стр. 3 .
- Младенова С., Балканска П., Попов Т. и др. *Европейски приоритети на университетското образование на здравни специалисти в условията на демографско застаряване*. Научна конференция «120 години Софийски университет «Св. Кл. Охридски» и развитие на педагогическата наука», София, България, 21 – 22 ноември 2008 г., стр. 9.

Научният отчет е приет с **ВИСОКА** оценка по скалата на Съвета по медицинска наука.

3.6. Договор № 56/2007 г. на МУ – София

НАУЧНО НАПРАВЛЕНИЕ: Обществено стоматологично здраве

ТЕМА НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ПРОЕКТ: Стоматологично здраве и качество на живот

ПЕРИОД НА ФИНАНСОВА ПОДКРЕПА: 2007 г.

ВОДЕЩ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ: Проф. д-р Цветко Йолов Йолов, дмн

ЧЛЕНОВЕ НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ЕКИП:

- Проф. д-р Тодор Пеев Георгиев, дмн, ФДМ, София, ръководител Катедра ПДМ;
- Ст. асист. Бойко Костов Бонев, ФДМ, София, Катедра ОДЗ;
- Гл. асист. Никола Дамянов Дамянов, ФДМ- София, Катедра ПДМ.

АДРЕС ЗА КОНТАКТИ: ФДМ – София; Катедра ОДЗ; 1431 София, бул. Св. Георги Софийски 1, телефон: +359 2 954 13 16; мобилен: +359 888 940 784; e-mail: boiko_bonev@abv.bg

БАЗОВА ОРГАНИЗАЦИЯ: МУ – София, ФДМ, катедра ОДЗ

РЕЗУЛТАТИ:

Проведено е национално епидемиологично изследване на хората над 20-годишна възраст. Прегледани са 1219 души от 12 населени места. Целта на изследването е да се установи обективното състояние и самооценката на индивидите за дентално им здраве. В резултат на изследването се установи, че 35.7% от хората имат интактни зъбни дъги, а 53% - прекъснати. Така също се определи, че интензитета на кариеса (DMF) е равен на 17. Процентът на лицата с подвижност на зъбите се увеличава с възрастта. 5% от лицата имат нужда от протетично възстановяване в горния фронтален участък, а 8% - в долния. В дисталните участъци нужда от протетично възстановяване имат 40% в долните и 36% в горните дистални участъци. 57.5% от хората са доволни от денталното си здраве, а 65.5% нямат естетически смущения и харесват усмивката си, 10% често изпитват болки от зъбите си. Изследвайки здравното поведение на хората в България установихме, че 43% посещават редовно, профилактично лекаря си по дентална медицина, а 30% поради страх и финансови проблеми отбягват лечение. Само 58% от хората имат задоволителни лични орално-хигиени навици и четкат зъбите си сутрин и вечер. От тези резултати можем да направим следните изводи: Обективното и субективното незадоволително състояние на денталното здраве на българското население изисква създаване на Национална здравна стратегия за подобряването му. За подобряване на здравното поведение на населението и намаляване влиянието на бариерите за ползване на дентална помощ, е необходимо активно утвърждаване на принципите на промоция на здравето.

НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ:

- Йолов Цв., Пеев Т., Бонев Б., Дамянов Н. *Здравно поведение и дентален статус на хората в Р. България*. Одобрено за печат в сп. Зъболекарски преглед.

НАУЧНИ ПРОЯВИ:

- Бонев Б., Дамянов Н. *Денталното здраве на хората в България – проблеми, перспективи, задачи*. Софийска дентална среща, София 18-21.09.2008г., стр. 29.

Научният отчет е приет с **ВИСОКА** оценка по скалата на Съвета по медицинска наука.

I. Competitions „Grant’ 2006” и „Grant’ 2007”

1 Biomedical area

1.1. Contract No. 40/2006 – Medical University of Sofia

SCIENTIFIC DIRECTION IN ACCORDANCE WITH THE CLASSIFICATION ENCLOSED:
Skin. Molecular Biology and Genetics. Biochemistry. Metabolism

TITLE OF THE RESEARCH PROJECT: The influence of protein kinase CK2 inhibitor-TBB upon normal, human keratinocytes's cell cycle progression

FINANCIAL SUPPORT PERIOD: 2006

LEADING SCIENTIST: Vladimir Kostadinov Neychev, MD, senior assistant Professor

RESEARCH TEAM:

- Antonia Rumenova Isaeva, MSc, Department of Chemistry and Biochemistry, Faculty of Medicine;
- Lubka Gavrilova Miteva, MD, PhD, chief assistant Professor, Department of Dermatology and Venereology, Faculty of Medicine;
- Biliانا Georgieva Georgieva, PhD, senior assistant Professor, Department of Chemistry and Biochemistry, Faculty of Medicine.

ORGANIZATION UNIT: MU - Sofia, Faculty of Medicine, Department of Chemistry and Biochemistry

RESULTS:

The present study was designed to examine the effect of CK2 inhibition on cell cycle distribution in normal, human keratinocytes. Autocrine proliferating keratinocytes were incubated with 4, 5, 6, 7-tetrabromobenzotriazole (TBB), a very selective cell-permeant inhibitor of CK2, for 8 hours. The inhibition of CK2 activity induces dose-dependent G1/S block in cell cycle progression. The keratinocytes were accumulated in G1/S and were unable to proceed to G2 and M. Exposure of NEKs increasing concentrations of TBB has a detrimental effect, both dose- and time-dependent, on DNA synthesis. The expression of specific G1 proteins such as PCNA and E2F-1 were not affected by TBB. Cell cycle arrest was accompanied without any change in the cell cycle inhibitor p21 expression. Lack of effects on protein levels of tumor suppressor gene-p53 was detected. But the cellular putrescine level in TBB-treated cells decreased in dose-dependent manner. These unique findings suggest that CK2 regulates ODC activity, without affecting ODC protein levels. Here we reported for the very first time that CK2 may play an important role in the DNA replication and S transition in normal, human keratinocytes and deeply affects ODC activity.

1.2. Contract No. 21/2007 – Medical University of Sofia

SCIENTIFIC DIRECTION IN ACCORDANCE WITH THE CLASSIFICATION ENCLOSED:
Skin. Molecular Biology and Genetics. Biochemistry. Metabolism

TITLE OF THE RESEARCH PROJECT: Effects of the CDK-inhibitor CYC202 on papillomavirus type 16 E6- and E7-transformed human keratinocytes

FINANCIAL SUPPORT PERIOD: 2007

LEADING SCIENTIST: Ganka Nesterova Atanasova, PhD

RESEARCH TEAM:

- Antonia Rumenova Isaeva, MSc;
- Prof. Vanyo Ivanov Mitev, MD, PhD, DSc.

ORGANIZATION UNIT: MU – Sofia, Faculty of Medicine, Department of Chemistry and Biochemistry

RESULTS (abstract):

In the present study, we have investigated the effect of the chemical CDK-inhibitor CYC202 on E6 and E7-transformed keratinocytes, in which the function of the cellular cell cycle inhibitor p21^{Cip1} is abrogated by the viral genes. The cyto-toxicity and the inhibition of the cell growth were analyzed by MTT assay and analysis of DNA synthesis respectively. The effect on some signaling molecules was tested by Western blot analysis. CYC202 effectively inhibited the proliferation of E6 and E7 keratinocytes in a dosedependent manner. Treatment with CYC202 strongly increased the activity of p38 MAPK kinase. Furthermore, it inhibited ERK1/2 at the highest concentration used and had no effect on the activity of JNK1/2. CYC202 also increased the phosphorylation of HSP27 and decreased the phosphorylation and DNA-binding activity of the transcriptional regulator c-Myc, in correlation with the corresponding upstream kinases p38 MAPK and ERK1/2. Our results provide additional data for the anti-proliferative actions and potency of the chemical CDK-inhibitor CYC202

SCIENTIFIC PRESENTATIONS AND PUBLICATIONS:

- Atanasova G., Isaeva A., Poumay Y., Mitev V. *Effects of the CDK-inhibitor CYC202 on p38 MAPK, ERK1/2 and c-Myc activities in papillomavirus type 16 E6- and E7-transformed human keratinocytes.* Oncol. Rep. **18**, 2007, No 4, 999-1005.
- Atanasova G., Isaeva A., Ivanova P., Kalenderova S., Poumay Y., Mitev V. *Pharmacological growth inhibition of papillomavirus tye 16 E6E7-transformed keratinocytes by the CDK-inhibitor CYC202.* Comptes rendus de l'Academie bulgare des Sciences. **Tome 60**, 2007, No 2, 183-188.

1.3. Contract No. 13/2007 – Medical University of Sofia

SCIENTIFIC DIRECTION IN ACCORDANCE WITH THE CLASSIFICATION ENCLOSED:
Skin. Molecular Biology and Genetics. Biochemistry. Metabolism

TITLE OF THE RESEARCH PROJECT: Investigation of the expression, the subcellular localization and the regulatory functions of the small G-protein Rac1 in human keratinocytes and epidermis

FINANCIAL SUPPORT PERIOD: 2007

LEADING SCIENTIST: Valentin Stoichev Lozanov, specialist-chemist

RESEARCH TEAM: Ekaterina Marinova Nikolova, PhD

ORGANIZATION UNIT: Dean's Office, Medical Faculty – Sofia

RESULTS (abstract):

Rac1 is a Rho subfamily small GTPase which is highly expressed in epidermal keratinocytes. In mice the significance of Rac1 for the maintenance of the epidermis is rather controversial. In keratinocytes from human origin, the role of Rac1 in the control of growth/differentiation is still obscure. In this study we used RNA interference to induce specific inhibition of Rac1 expression in cultured human keratinocytes and subsequently to analyze the consequences on proliferation and differentiation. We found that the autocrine proliferation of keratinocytes is unaltered by Rac1 silencing. However, the suppression of Rac1 induced premature differentiation as revealed by the expression of markers (keratin

10, involucrin), but the involved mechanism is independent of the activity of p38 mitogen-activated protein kinase. In addition, we found that the effects of Rac1 silencing on keratinocytes differentiation are concomitant with negative regulation of the Ser62/Thr58 phosphorylation on the transcription factor c-myc, a mechanism known to control post-translational stability of the c-myc protein. Thus, in growing human keratinocytes, demonstrates that Rac1 could impede the expression of premature differentiation markers, probably by exerting positive control on c-myc activity and its binding to specific promoters. Copyright 2007 Wiley-Liss, Inc.

SCIENTIFIC PRESENTATIONS AND PUBLICATIONS:

- Nikolova E., Mitev V., Minner F., Deroanne CF., Poumay Y. 2008. *The inhibition of the expression of the small Rho GTPases Rac1, induces differentiation with no effect on cell proliferation in growing adult keratinocytes.* J Cell Biochem. 103(3):857-64.

1.4. Contract No. 54/2007 – Medical University of Sofia

SCIENTIFIC DIRECTION IN ACCORDANCE WITH THE CLASSIFICATION ENCLOSED:
Skin. Biochemistry. Metabolism. Molecular Biology and Genetics

TITLE OF THE RESEARCH PROJECT: Investigation of the growth role of the small GTPase, Rac1, in regulation of normal human dermal fibroblasts

FINANCIAL SUPPORT PERIOD: 2007

LEADING SCIENTIST: Prof. Vanyo Ivanov Mitev, MD, PhD, DSc

RESEARCH TEAM:

- Ekaterina Nikolova, PhD.

ORGANIZATION UNIT: Dean's Office – Medical Faculty

RESULTS (abstract):

Proliferation of dermal fibroblasts is crucial for the maintenance of skin homeostasis. The small Rho GTPase, Rac1, was identified as a key transducer of proliferated signals in various cell types, but in normal human dermal fibroblasts its significance to cell growth control has not been studied yet. In this study, we applied the method of RNA interference to suppress endogenous Rac1 expression and to examine the consequences on human skin fibroblasts. Rac1 knock-down resulted in inhibition of DNA synthesis. This effect was not mediated by inhibition of the central transducer of proliferated stimuli, ERK1/2 or by activation of the pro-apoptotic p38. Rather, as a consequence of the suppressed Rac1 expression we observed a significant decrease in phosphorylation of c-myc, revealing for the first time that in human fibroblasts Rac1 exerts control on proliferation through c-myc phosphorylation. Thus Rac1 activates proliferation of normal fibroblasts through stimulation of c-myc phosphorylation without affecting ERK1/2 activity.

SCIENTIFIC PRESENTATIONS AND PUBLICATIONS:

- Nikolova E., Mitev V., Zhelev N., Deroanne CF., Poumay Y. 2007. *The small Rho GTPase Rac1 controls normal human dermal fibroblasts proliferation with phosphorylation of the oncoprotein c-myc.* Biochem Biophys Res Commun. 359(3):834-9.

1.5. Contract No. 19/2007 – Medical University of Sofia

SCIENTIFIC DIRECTION IN ACCORDANCE WITH THE CLASSIFICATION ENCLOSED:
Skin. Molecular Biology and Genetics. Biochemistry. Metabolism

TITLE OF THE RESEARCH PROJECT: The role of CK2 in regulation of involucrin gene

FINANCIAL SUPPORT PERIOD: 2007

LEADING SCIENTIST: Senior Assist. Prof. Silvia Georieva Kalenderova, MSc

RESEARCH TEAM:

- Antonia Rumenova Isaeva, MSc;
- Prof. Vanyo Ivanov Mitev, MD, PhD, DSc.

ORGANIZATION UNIT: MU – Sofia, Faculty of Medicine, Department of Chemistry and Biochemistry

RESULTS (abstract):

In the present study, we have determined an important interplay between CK2 activity and MAPK pathway. The inhibition of CK2 activity induces a dose-dependent inhibition of keratinocyte proliferation, without affecting the keratinocyte viability. This cytostatic effect is accomplished with a dose-dependent increasing of p38 MAPK activity. The activation of p38 MAPK is attended with decreased activity of ERK1/2 and has no effect on ERK1/2 protein levels. The inhibition of CK2 activity does not affect JNK1/2 activity. These data suggest that CK2 is acting with MAP kinases as a part of signal transduction network which regulatory role is not only during keratinocyte proliferation, but it is also an important for transition from proliferation to keratinocyte differentiation.

SCIENTIFIC PRESENTATIONS AND PUBLICATIONS:

- Isaeva A. *Protein kinase CK2: structure, cellular functions and pathogenic potential*. Modern medicine. LVIII, 2007, No 5-6, 109-116;
- Isaeva A., Atanasova G., Mitev V. *Inhibition of CK2 activity provokes opposite effects on ERK1/2 phosphorylation and p38 MAPK phosphorylation in normal human keratinocytes*. Comptes rendus de l'Academie bulgare des Sciences. Tome 60, 2007, No 8, 909-912.

1.6. Contract No. 15/2006 – Medical University of Sofia

SCIENTIFIC DIRECTION IN ACCORDANCE WITH THE CLASSIFICATION ENCLOSED:
CNS. Neuroscience and behavior. Pain. Anesthesiology and Resuscitation

TITLE OF THE RESEARCH PROJECT: Postoperative pain: experimental models and pharmacotherapeutic approaches

FINANCIAL SUPPORT PERIOD: 2006

LEADING SCIENTIST: Chief Assist. Prof. Slavina Kirilova Surcheva, MD, PhD

RESEARCH TEAM:

- Prof. Milka Vasileva Vlaskovska, MD, PhD, DSc;
- Assoc. Prof. Nikolina Delcheva Ivanova – Bovjanska, MD, PhD;
- Nikolay Svetoslavov Yanev, PhD in progress;
- Ivan Koychev, fifth year medical student;

- Milka Asparuhova Nashar, specialist;
- Mila Simonska, laboratorial assistant.

ORGANIZATION UNIT: Medical Faculty Sofia

RESULTS:

Male rats (Wistar, 180-200g) were used. Acute and chronic inflammatory hyperalgesia were induced by intraplantar injection of 0.1% carrageenan or Complete Freund's adjuvant (CFA). Under light anesthesia a 1 cm longitudinal incision was made through the skin and fascia of the plantar region of the animal hind paw. The pain threshold was tested one day before the incision and at different time intervals after the incision (1 h, 2 h, and 24 h postincision). Changes in pain threshold were measured by von Frey dynamic plantar aesthesiometer (Ugo Basile, Italy), incapitance analgesia meter (2 Biolin, Italy) and paw pressure test (PPT; Ugo Basile, Italy). Groups (8-10 rats each) were treated i.p. with metamizol (150mg/kg), parecoxib (5 mg/kg), ibuprofen (20, 40 mg/kg), pethidin (5 mg/kg), tramadol (10, 30 mg/kg, p.o.). A rat incisional pain experimental model to study mechanisms of postoperative analgesia was developed. Mechanical hyperalgesia, tactile allodynia and changes in weight bearing were present on the affected limb. The maximal changes in pain sensitivity were observed within 1st up to 4th days postsurgery. The changes in pain thresholds were increased more than 3-5 fold of the operated paw in all test systems used. Drugs tested, including cyclooxygenase 2 selective inhibitor, reversed mechanical hyperalgesia and tactile allodynia in the incised rat hind paw. Moreover metamizol inhibited dominantly development of allodynia but dynastat reduced hyperalgesia. Preemptive analgesia with 150 mg/kg metamizol did not change analgesic response of opioids analgesics but increased effects of COX inhibitors.

SCIENTIFIC PRESENTATIONS AND PUBLICATIONS:

PUBLICATIONS

- Yanev, N., Surcheva S., Kraevski P., Bovjanska N., Surchev L., Kasakov L., Vlaskovska M. *Rat model of incisional pain: comparative study on the analgesic effect of metamizol (analgin) and dynastat*. Comptes rendus de l'Academie bulgare des Sciences, 59, 2006, № 12, 1313-1318.

PRESENTATIONS

- Yanev, N., Mihov M., Surchev N., Koychev I., Surcheva S. *Rat incisional pain: Experimental model to study postoperative analgesia*. V-th International Congress Of Medical Sciences for students and young doctors, Sofia, Bulgaria 11-14 May, 2006, p. 47;
- Surcheva, S., Yanev N., Surchev N., Bovjanska N., Vlaskovska M. *Rat model of incisional pain: possibility to study mechanism and potency of postoperative analgesia*. 3rd National Conference for the treatment of pain, 29.06 - 01.07.2006, Borovetz, p 44.

1.7. Contract No. 35/2006 – Medical University of Sofia

SCIENTIFIC DIRECTION IN ACCORDANCE WITH THE CLASSIFICATION ENCLOSED:
CNS. Neurosciences and Behavior

TITLE OF THE RESEARCH PROJECT: Participation of angiotensin AT1 receptors in the regulation of circadian rhythms of nociception in spontaneously hypertensive rats

FINANCIAL SUPPORT PERIOD: 2006

LEADING SCIENTIST: Prof. Alexander Gueorguiev Stoynev, MD, DSc

RESEARCH TEAM:

- Daniela Marinova Pechlivanova;
- Petia Pavlova Markova;
- Liudmila Milanova Jiankova.

ORGANIZATION UNIT: Department of Pathophysiology, Medical Faculty, Medical University

RESULTS:

Renin-angiotensin system plays a key role in the regulation of arterial pressure and water-salt balance and also in the modulation of some behavioral reactions. Angiotensin peptides influence a variety of central functions through activation of AT₁, AT₂ and AT₄ angiotensin receptors. The aim of the present project was to study the diurnal variations of nociception in spontaneously hypertensive rats (SHR) and the influence of chronic treatment with a selective AT₁ receptor antagonist on the circadian rhythm of pain threshold.

The study was performed on 16-weeks old normotensive Wistar rats (n=10) and SHR infused s. c. during 14 days (Alzet miniosmotic pumps) with vehicle (n=10) or with the AT₁ receptor antagonist losartan 10 mg/kg/day (n=10). At this age SHR are hypertensive (186±2 mm Hg) in comparison with Wistar rats (119±2 mm Hg) (p < 0.05). SHR had no motor coordination disturbances at any time-point of the day/night cycle; however, they showed lower pain threshold and a lack of significant diurnal fluctuations of nociception compared to Wistar rats. Chronic treatment with losartan significantly decreased the arterial blood pressure (148±4 mm Hg; p < 0.05) and changed the pain threshold in different points of the light/dark cycle - a decrease during the light phase (12:00 h) and an increase during the dark phase (03:00 h) in comparison with vehicle-infused SHR.

Our results indicate a disturbance in diurnal rhythm of nociception (lack of significant diurnal variations in pain threshold) in SHR. The chronic treatment with a selective AT₁ receptor antagonist induces significant diurnal variations inverted in phase as compared with the circadian rhythm of mechanical pain threshold in Wistar rats. This supply grounds to assume that angiotensin AT₁ receptors play an important role in the mechanism of regulation of the circadian rhythm of pain threshold in SHR.

SCIENTIFIC PRESENTATIONS AND PUBLICATIONS:

- Pechlivanova D., Markova P., Stoynev A. *Effect of chronic losartan infusion on the circadian rhythm of pain threshold in spontaneously hypertensive rats*. IX National Congress of Physiological Sciences, Blagoevgrad, Bulgaria, November 9 – 11, 2007 (report submitted for participation).

1.8. Contract No. 7/2007 – Medical University of Sofia

SCIENTIFIC DIRECTION IN ACCORDANCE WITH THE CLASSIFICATION ENCLOSED:
CNS. Neurosciences and Behavior

TITLE OF THE RESEARCH PROJECT: Study of the role of chronic treatment with selective AT₂ receptor ligands on the diurnal rhythm of pain threshold in rats

FINANCIAL SUPPORT PERIOD: 2007

LEADING SCIENTIST: Prof. Alexander Gueorguiev Stoynev, MD, DSc

RESEARCH TEAM:

- Daniela Marinova Pechlivanova;

- Petia Pavlova Markova.

ORGANIZATION UNIT: Department of Pathophysiology, Medical Faculty, Medical University of Sofia

RESULTS (abstract):

Study of diurnal variations in parameters of physiological functions and their pathophysiological changes is important for diagnostics and therapy of many diseases. Renin-angiotensin system plays a key role not only in regulation of blood pressure and water-salt balance but also in modulation of nociception. The aim of the present work was to study the effects of chronic treatment with AT₂ receptor antagonist PD123319 (10 mg/kg/day, s.c, 13 days) and AT₂ receptor agonist CGP 42112A (12 µg/rat/day, i.c.v., 13 days) on diurnal variations in nociception. Our results showed that chronic AT₂ receptor agonist CGP 42112A increases food and water intake as well as urine excretion, and improves motor coordination in Wistar rats during the whole 24-hour cycle. Given acutely at doses of 1 and 5 µg/rat CGP 42112A produced an antinociceptive effect (paw pressure test) in rats. Chronic treatment with PD 123319 decreased pain threshold at the first half of light phase while CGP 42112A decreased it at the early and late hours of the light phase thus also leading to equalization of diurnal values of pain threshold.

Our results suggest that AT₂ receptors take part in modulation of diurnal pattern of nociception in Wistar rats.

SCIENTIFIC PRESENTATIONS AND PUBLICATIONS:

- Pechlivanova, D., Stoynev A. *Study of the role of chronic treatment with selective angiotensin AT₁ and AT₂ ligands on the diurnal variation of nociception in rats.* V Bulgarian Peptide Symposium, 28-30.05.2008, Blagoevgrad.

1.9. Contract No. 2/2007 – Medical University of Sofia

SCIENTIFIC DIRECTION IN ACCORDANCE WITH THE CLASSIFICATION ENCLOSED:
CNS. Neuroscience and behavior. Pain. Anesthesiology and Resuscitation

TITLE OF THE RESEARCH PROJECT: Experimental models and pharmacological modulation of neuropathic allodynia and hyperalgesia

FINANCIAL SUPPORT PERIOD: 2007

LEADING SCIENTIST: Chief Assist. Prof. Slavina Kirilova Surcheva, MD, PhD

RESEARCH TEAM:

- Prof. Mila Vasileva Vlaskovska, DSc;
- Nikolay Svetoslavov Yanev, PhD student;
- Pavel Tonchev Kraevsky, PhD student;
- Milka Asparuhova Nashar;
- Nikolay Lachezarov Surchev, medical student;
- Mila Simonska, laboratory assistant.

ORGANIZATION UNIT: Medical Faculty of Sofia

RESULTS (abstract):

The chronic constriction injury model is a model of neuropathic pain induced by a unilateral loose ligation of the sciatic nerve. Streptozotocin-induced (70 mg/kg, i.p.) diabetes (hyperglycemia ≥ 14 mM) is a model of painful diabetic neuropathy. Adult male Wistar rats (200-250g) were used. We examined the effects of morphine (5 mg/kg, s.c.), tramadol (10 mg/kg, 30 mg/kg, p.o.) metamizole (150 mg/kg, i.p.), parecoxib (*Dynastat*) 5 mg/kg, i.p., ibuprofen 20 и 40 mg/kg, carbamazepine 50 mg/kg i.p., gabapentin (100 mg/kg, p.o.) and amitriptyline (10 mg/kg) in both models. Changes in pain threshold were evaluated by the paw pressure test, hot plate test, Von Frey filament test (allodynia) and incapacitance test (nociceptive behaviour). 12-15 days following chronic CCI and STZ-induced diabetes rats developed significant allodynia. Diabetic animals displayed marked mechanical hyperalgesia but thermal sensitivity did not changed significantly. CCI produced thermal, but not mechanical hyperalgesia. Pharmacological treatment and analgesic efficacy reveal multiple components of the neuropathic pain syndrome. Both experimental rat models of neuropathic pain show some common signs of injury of the elements of axon-myelin-Schwann cell complex. Additionally, the chronic constriction injury model shows a greater myelin and axonal degeneration.

SCIENTIFIC PRESENTATIONS AND PUBLICATIONS:

- Surcheva S., et al. *Experimental painful diabetic neuropathy: pharmacological and morphological approach*. Trakia Journal of Sciences suppl. (in press);
- Surchev L., et al. *Comparative assessment of the morphological equivalents in two experimental rat models of neuropathic pain*. Comptes rendus de l'Academie bulgare des sciences, 8, 61, 2008;
- Laleva L., Surchev N., Milev M., Hubenova P., Surcheva S., Vlaskovska M. *Modulation of hyperalgesia and allodynia by clinically effective analgesics in streptozotocin induced diabetic neuropathy*. 7th International Congress of Medical Sciences, 8-11 May 2008, Sofia. Abstract book, p. 58;
- Surchev N., Milev M., Laleva L., Takova V., Hubenova P. *Benfotiamine effects on different analgesic treatments of diabetic neuropathy*. 7th International Congress of Medical Sciences, 8-11 May 2008, Sofia. Abstract book, p. 98;
- Surcheva S., Kraevsky P., Surchev L., Kasakov L., Vlaskovska M. *Experimental painful diabetic neuropathy: pharmacological and morphological approach*. Anniversary scientific meeting conference, St. Zagora, 27-29.09.2007;
- Surcheva S., Yanev N., Surchev N., Kasakov L., Vlaskovska M. *Pain behaviour and analgesic response in different experimental models of neuropathic pain*. Fourth national conference for thee treatment of pain with international participation. Hissarya, Bulgaria, 19.06-21.06.2008;
- Surchev L., Surcheva S., Janev N., Kasakov L., Vlaskovska M. *Morphological changes in different experimental rat models of neuropathic pain*. Fourth national conference for thee treatment of pain with international participation. Hissarya, Bulgaria, 19.06-21.06.2008;
- Surchev L., Surcheva S., Janev N., Kasakov L., Vlaskovska M. *Comparative assessment of the morphological equivalents in two experimental rat models of neuropathic pain*. 4th national congress of neuroscience. Sofia, Bulgaria, 26-28.09.2008.

1.10. Contract No. 6/2007 – Medical University of Sofia

SCIENTIFIC DIRECTION IN ACCORDANCE WITH THE CLASSIFICATION ENCLOSED:
CNS. Neurosciences and Behavior

TITLE OF THE RESEARCH PROJECT: Cold stress: Effects of kyotorphin on NOS and NADPH-d positive neurons in brain and adrenal glands

FINANCIAL SUPPORT PERIOD: 2007

LEADING SCIENTIST: Assoc. Prof. Adriana Bocheva, MD, PhD

RESEARCH TEAM:

- Assist. Prof. Boicho Vasilev Landzhov, MU, Department of Anatomy and histology;
- Elena Borisova Dzambazova, PhD student, MU, Department of Pathophysiology.

ORGANIZATION UNIT: Medical University of Sofia

RESULTS (abstract):

One of the mechanisms known to play a part in the response of an organism to stress is activation of the endogenous opioid system. The neuropeptide kyotorphin (Kyo) may possess properties of neuromediator/neuromodulator. Moderate concentrations of Kyo present in the hypothalamus, one of the central control stations of the stress system. Literature data showed that Kyo administered intracerebroventricularly increased plasma levels of oxytocin - “stress” hormone in rodents.

Literature data revealed that stress caused the activation of NO-producing neurons. Also Moreover, Kyo as well as L-arginine are known as possible substrates for inducible and neuronal nitric oxide synthase (NOS).

The aim of our study was to investigate the effect of Kyo (5 mg/kg, i.p.) on NO activity in rat hypothalamic paraventricular nucleus (PVN) after 1 hour cold stress (CS). Immunohistochemical and histochemical procedures for NOS and nicotinamide adenine dinucleotide phosphate-diaphorase (NADPH-d)-reactive neurons was used in male Wistar rats. Our results showed that NOS and NADPH-d reactive neurons in a rat hypothalamus were increased by cold stress and affected by Kyo. To our knowledge, this is the first report showing that Kyo can increase NO activity in hypothalamic PVN in cold exposed rats.

SCIENTIFIC PRESENTATIONS AND PUBLICATIONS:

- Dzambazova E. B., A. I. Bocheva, B.V. Landzhov, A. Bozhilova-Pastirova. *Effects of kyotorphin on NADPH-d reactive neurons in rats after cold stress*. Compt. Rend. Acad. Bulg. Sci., 2008 (in press)
- Dzambazova E. B., A. I. Bocheva, B.V. Landzhov, A. Bozhilova-Pastirova. *Effects of kyotorphin on NOS and NADPH-d positive neurons in rats after cold stress*. Jubilee Scientific Conference 25 Years Medical Faculty, Stara Zagora, Bulgaria, September 27-29, 2007.

1.11. Contract No. 47/2007 – Medical University of Sofia

SCIENTIFIC DIRECTION IN ACCORDANCE WITH THE CLASSIFICATION ENCLOSED:
Tissues and Cells. Immune System. Biochemistry

TITLE OF THE RESEARCH PROJECT: Involvement of phosphatidylinositol 3-kinase in BCR-triggered signaling cascades in Burkitt’s lymphoma B cell line Ramos

FINANCIAL SUPPORT PERIOD: 2007

LEADING SCIENTIST: Kroum Kroumov Hristov, PhD

RESEARCH TEAM:

- Valentin Stoichev Lozanov;
- Prof. Vanyo Ivanov Mitev, MD, PhD, DSc.

ORGANIZATION UNIT: Medical University – Sofia, Department of Chemistry and Biochemistry

RESULTS (abstract):

PI3k was shown to participate in BCR and CD40 signaling pathways in both mature and immature B cells and B cell lines. In that case we found that BCR stimulation of Ramos-BL B cells causes rapid and lasting tyrosine phosphorylation of the regulatory subunit p85 of PI3k. p85 is tyrosine phosphorylated as the cells progress towards G1 growth arrest and apoptosis. Interestingly, this is not affected by the increase in the tyrosine phosphatase activity observed prior to the caspase-3 activation and the onset of apoptosis. The ability of vanadate, a non-selective PTP inhibitor, to up-regulate p85 tyrosine phosphorylation further demonstrates the specificity of the interaction. In addition, we find that CD40 rescuing signaling associated with activation of PI3k-PKB/Akt pathway, results in the inhibition of BCR-triggered p85 tyrosine phosphorylation. Therefore, that suggests the importance of this interaction for the anti-apoptotic signaling and the activity of PI3k-PKB/Akt signaling pathway

SCIENTIFIC PRESENTATIONS AND PUBLICATIONS:

- Hristov, K., Knox, K. and Mitev, V. *Involvement of phosphatidylinositol 3-kinase in BCR-triggered signaling cascades in Burkitt's lymphoma B cell line Ramos*. (In press).

1.12. Contract No. 8/2007 – Medical University of Sofia

SCIENTIFIC DIRECTION IN ACCORDANCE WITH THE CLASSIFICATION ENCLOSED:
Tissues and cells. Muscles. Bones. Joints

TITLE OF THE RESEARCH PROJECT: Histocemical and immunohistocemical study of degenerative changes in intervertebral discs in humans. Correlation between inflammation and degeneration

FINANCIAL SUPPORT PERIOD: 2007

LEADING SCIENTIST: Boycho Vasilev Landzhov, MD, PhD in progress

RESEARCH TEAM:

- Senior Assist. Prof. Boycho Vasilev Landzhov, MD;
- Prof. Wladimir Atanasov Ovtcharoff, DSc;
- Elena Borisova Djambazova, PhD in progress;
- Rumiana Tzvetanova Tzvetkova, student.

ORGANIZATION UNIT: Medical University – Sofia, Faculty of Medicine

RESULTS (abstract):

We examined histocemically, immunohistocemically and morphomertically some of the causes leading to disc degeneration. Our results suggest that nicotinamide adenine dinucleotide phosphate-diaphorase (NADPH-d) and isoforms of nitric oxide synthase (NOS), which are indirect markers for nitric oxide (NO), are linked with the degenerative changes in the intervertebral disc (IVD).

Our findings suggest that NADPH-d reactivity and NOS immunoreactivity cells were more over in the discs with degenerative changes than normal. The quantity of inducible nitric oxide synthase (iNOS) is highest following by endothelial (eNOS) and insignificantly in neuronal (nNOS). NADPH-d and NOS expression is strongest in the chondrocytes in 50-65 years old individuals. Differences between expressions of positive cells in different parts of the disc were viewed. The quantity of these chondrocytes in the outer AF is greater than those in the inner region. On the other hand many NADPH-d, iNOS and eNOS positive cells are observed on the border of the vascular canals. The number of positive cells increases with ageing and degeneration respectively.

The number of NADPH-d reactivity and NOS immunoreactivity cells is least in the groups of 20-35 year old individuals. The material from degenerative discs showed greater number of positive cells than normal control discs. With this we confirm that NO is a molecule that regulate the cell metabolism and increase its quantity parallel with the increase of cyclic tensile stretch and disc degeneration.

Computer assisted quantitative analysis of NADPH-d reactivity, iNOS and eNOS immunoreactivity cells per mm² showed statistically significant age-related differences in contrast to nNOS.

SCIENTIFIC PUBLICATIONS AND PRESENTATIONS:

Publications:

- Landzhov B. *Age – related changes in the cells of intervertebral cartilage end plates*. Acta Morph. and Anthropologica, in press;
- Landzhov B., et al. *Degenerative changes in the human intervertebral discs*. Histochemical study. Acta Morph. and Anthropologica, in press.

Presntations:

- Landzhov B. *Age-related changes in human intervertebral discs. Histochemical study*. Trakia Journal of Sciences, Vol. 5, 2007, Suppl. 2, p. 34;
- Landzhov B. *Neovascularisation of Cartilage end plates in humans*. Trakia Journal of Sciences, Vol. 5, 2007, Suppl. 2, p. 35;
- Landzhov B., et al. *Degenerative changes in the herniated intervertebral disc*. Trakia Journal of Sciences, Vol. 5, 2007, Suppl. 2, p. 35;
- Landzhov B., L. Stokov. *NADPH-d reactivity in the herniated and nonherniated human intervertebral disc*. 10th Jubilee national congress of the Bulgarian orthopaedic and traumatologic association, Abstract book, 17th-21th October 2007, p. 57;
- Delcheva D., I. Choneva, B. Landzhov, B. Vladimirov. *Corelations between degenerative changes and herniation in the human intervertebral disc*. Comparative morphological, MRI and clinical study. 7th International Congress of Medical Sciences. Abstract book, 8th-11th May 2008, p. 263.

1.13. Contract No. 9/2006 – Medical University of Sofia

SCIENTIFIC DIRECTION IN ACCORDANCE WITH THE CLASSIFICATION ENCLOSED:
Immune System. Biochemistry. Metabolism

TITLE OF THE RESEARCH PROJECT: Tyrosine phosphatase activities present in RAMOS B-cells determined using an in-gell phosphatase assay

FINANCIAL SUPPORT PERIOD: 2006

LEADING SCIENTIST: Kroum Kroumov Hristov

RESEARCH TEAM:

- Vladimir Neichev, Department of Chemistry and Biochemistry, Medical University – Sofia;
- Ekaterina Nikolova, Department of Chemistry and Biochemistry, Medical University – Sofia.

ORGANIZATION UNIT: Department of Chemistry and Biochemistry, Faculty of Medicine, Medical University - Sofia

RESULTS:

Reversible tyrosine phosphorylation, regulation of expression and proteolytic cleavage control tyrosine phosphatase contribution for the signaling pathways of B-cell antigen receptor (BCR), and CD40 during B cell selection. We used Ramos-BL B cell line to determine whether BCR, and CD40 stimulation, or inhibition of the Src - tyrosine kinase, tyrosine phosphatase, and caspase activity have an effect on the tyrosine phosphatase activities determined on in-gel phosphatase assay. The tyrosine phosphatase activities present in whole cell lysates of Ramos-BL B cells following treatment with 20 µg/ml anti-IgM, 1 µg/ml anti-CD40, 10 µM herbimycin A, 178 µM vanadate, 100 µM phenylarsine oxide and 10 µM zVAD-fmk were detected with an in-gel phosphatase assay [Burridge, K. and Nelson A., 1995]. Seven major tyrosine phosphatase activities with approximate molecular weight of 132.7, 63.9, 60.3, 54.2, 49.7, 44.6, and 39 kDa are present in whole cell lysates of Ramos-BL B cells. Treatment with Src-PTK inhibitor herbimycin A prevents 132.7 kDa tyrosine phosphatase activities. We conclude that the catalytic activity of Src-PTK in Ramos-BL B cells is critical for the presence of this 132.7 kDa tyrosine phosphatase activity.

SCIENTIFIC PRESENTATIONS AND PUBLICATIONS:

- Hristov K., Knox K., and Mitev V. *Src inhibitor herbimycin A prevents 132.7 kDa tyrosine phosphatase activities in Ramos Burkitt's lymphoma B cell line*. Comptes rendus de l'Academie bulgare des Sciences 59, 2006, №12, 1283-1286.

1.14. Contract No. 2/2006 – Medical University of Sofia

SCIENTIFIC DIRECTION IN ACCORDANCE WITH THE CLASSIFICATION ENCLOSED:
Molecular Biology and Genetics

TITLE OF THE RESEARCH PROJECT: Screening for molecular defects in gene NIPA1 among Bulgarian patients with hereditary spastic paraplegia

FINANCIAL SUPPORT PERIOD: 2006

LEADING SCIENTIST: Nevyana Ivanova

RESEARCH TEAM:

- Nevyana Ivanova, PhD, Department of Chemistry and Biochemistry;
- Tanya Kirilova Kadijska, PhD, Department of Chemistry and Biochemistry;
- Bilyana Georgieva Georgieva, PhD, Department of Chemistry and Biochemistry;

- Albena Kamenova Andreeva, MD, University Hospital “Alexandrovska”;
- Ivajlo Ludmilov Tarnev, MD, DSc, University Hospital “Alexandrovska”.

ORGANIZATION UNIT: Medical University

RESULTS:

In result of the performed mutation screening in gene *NIPA1* among Bulgarian patients with hereditary spastic paraplegia 2 nucleotide substitutions have been established - c.341g>a (Gly106Trp) and c.466g>a (Thr147Thr). They affect the coding region of the gene in exons3 and 4, respectively. The first one is a disease-causing mutation and the second one is an already reported polymorphism. Mutation c.341g>a, Gly106Trp has been reported in 2 more families from China and Brazil. An exchange of the same nucleotide g341 but with cytosine (c.341g>c) has been found in another family and leads to the same amino acid exchange (Gly106Trp). The existence of 4 families with 2 different mutations affecting the same nucleotide as well as the functional significance of the protein sequence they are located in showed that the position 341 in the coding region of gene *NIPA1* probably represents a mutation «hot spot».

1.15. Contract No. 5/2007 – Medical University of Sofia

SCIENTIFIC DIRECTION IN ACCORDANCE WITH THE CLASSIFICATION ENCLOSED:
Molecular biology and genetics. Neonatal and Postneonatal Development. Diseases of Childhood

TITLE OF THE RESEARCH PROJECT: Whole genome scan for microstructural unbalanced chromosomal aberrations in hemihyperplasia and Proteus syndrome

FINANCIAL SUPPORT PERIOD: 2007

LEADING SCIENTIST: Prof. Draga Ivanova Toncheva, DSc

RESEARCH TEAM:

- Radoslava Vasileva Vajarova, chief assistant Professor; Department of Medical Genetics;
- Daniela Mircheva Avdjieva, senior assistant Professor, Clinic of endocrinology, diabetes and genetics, CBALDB.

ORGANIZATION UNIT: Department of Medical Genetics, Medical Faculty, Medical University Sofia

RESULTS (abstract):

Congenital malformations are defects that presenting at the delivery of an infant due to genetic and non-genetic factors. They are diagnosed in 15-20% of the stillborn children. The majority can be diagnosed during the prenatal period by ultrasound examination, but some can only be diagnosed after birth. 7-10% of infants with abnormal phenotype have numerical or structural chromosomal aberrations. That requires identification for accurate diagnosis and genetic counseling. Molecular-cytogenetic and array-based techniques have enabled higher resolution screens for congenital anomalies resulting from genomic imbalances. We have examined 5 children with congenital anomalies with or without mental retardation, of unclear etiology. In one we detected deletion of the region 18q21.1 - 18q23, expanded 28 Mb, in mosaic form. This aberration was missed in routine cytogenetic examination. In another patient we discovered sub-telomeric interstitial 1p36 deletion, spanning 3,683,364- 8,740,843 bp (1p36.33-1p36.23) region. We narrowed the region on chromosome 1 band 1p36.23 common between our and reported cases with hirsutism. We suggest a new candidate-gene for hirsutism among the region – PARK7, which encodes positive regulator of androgen receptor-dependent transcription.

In the other patients we detected different polymorphic copy number variations (CNVs).

SCIENTIFIC PRESENTATIONS AND PUBLICATIONS:

- Dimova I., Vazharova R., Nikolova D., Tincheva R., Nesheva D., Toncheva D. *Whole genome analysis in patients with congenital anomalies by array-CGH technology*. Balkan Journal of Medical Genetics 2008 (in press);
- Dimova I., Hadjidekova S., Lilova M., Vazharova R., Toncheva D. *Fine-mapping of 1p36 deletion, related to the manifestation of hirsutism*. Turkish Journal of Pediatric (submitted).

1.16. Contract No. 27/2007 – Medical University of Sofia

SCIENTIFIC DIRECTION IN ACCORDANCE WITH THE CLASSIFICATION ENCLOSED:
Molecular Biology and Genetics

TITLE OF THE RESEARCH PROJECT: Study on influence of mutations in *brca1* and *brca2* genes on breast and prostate cancer development in Bulgaria

FINANCIAL SUPPORT PERIOD: 2007

LEADING SCIENTIST: Atanaska Velichkova Mitkova, MD, PhD

RESEARCH TEAM:

- Radka Petrova Kaneva, PhD, Assistant Professor; Department of Chemistry and Biochemistry, Medical Faculty, Molecular Medicine Centre, Medical University – Sofia;
- Prof. Ivo Marinov Kremensky, MD, DSc; Head of the National Genetic Laboratory and Molecular Medicine Centre, Medical University, Sofia;
- Viliana Dimitrova Yankova, BS, technician; Molecular Medicine Centre, Medical University, Sofia;
- Elenko Petkov Popov, MD, PhD student; Department of Urology, UMHAT “Alexandrovska” – Sofia;
- Assoc. Prof. Chavdar Krumov Slavov, MD, PhD; Department of Urology, UMHAT “Alexandrovska” – Sofia;
- Atanas Stefanov Yonkov, MD, Chief Assistant Professor; I Surgery Units, Department of Surgery, UMHAT “Aleksandrovska” – Sofia;
- Assoc. Prof. Svetlana Lubomirova Christova, MD, PhD; Department of Pathology, UMHAT “Alexandrovska” – Sofia;
- Alexandrina Ivanova Vlahova, MD, Senior Assistant Professor; Department of Pathology, UMHAT “Alexandrovska” – Sofia;
- Tihomir Iliychev Dikov, MD, Assistant Professor; Department of Pathology, UMHAT “Alexandrovska” – Sofia;
- Teofil Angelov Sedloev, MD, Chief Assistant Professor; II Surgery Unit, Department of Surgery, UMHAT “Aleksandrovska” – Sofia.

ORGANIZATION UNIT: Medical Faculty, Department of Obstetrics and Gynaecology, University Hospital of Obstetrics and Gynaecology, Medical University – Sofia, National Genetic Laboratory, Molecular Medicine Centre

RESULTS (abstract):

Studies on different populations worldwide demonstrate that germ line mutations in *BRCA1/2* cancer susceptible genes account for the majority of hereditary breast and ovarian cancers. We had screened 43 breast cancer patients with family history of breast and/or ovarian cancer from Bulgaria for mutations and polymorphisms in exon 11 of *BRCA1*. Mutation analysis was performed by direct sequencing. Our results demonstrated the presence of four SNPs - Q356R, S694S, L871P and E1038G, that were further validated in a control group of 25 healthy women, and one unknown missense mutation in codon 1037 (T>C) that leads to replacement of Val with Ala and correlates with early onset, bilateral cancer and liver metastases. The frequent polymorphic variant Q356R demonstrated 15 times increases risk of breast cancer development in patients with family history over age of 60 (OR=15.5; p=0.0004). The genotype CC in terms of L871P (OR=2.04; p=0.157) and the presence of one allele C in terms of S694S (OR=1.94; p=0.091) showed tendency to increase the risk of breast cancer development. The most significant association with breast cancer was demonstrated by E1038G, where the presence of either one (OR=2.17; p=0.042) or two A alleles (OR=2.78; p=0.052) leads to 2 -3 fold increased risk.

SCIENTIFIC PRESENTATIONS AND PUBLICATIONS*:

- Mitkova A., et al. *Mutation screening of BRCA1 exon 11 in Bulgarian breast cancer families*. 20th Conference of European Association of Cancer Research, Lyon 5-8 July 2008. Abstracts – to be published**.

*The results are significant and are planned to be published in international scientific journals after further analysis of enlarged group of Bulgarian BC patients and controls.

**Acceptance of the Abstract is proven by letter from EACR organization (supplementary material).

1.17. Contract No. 29/2007 – Medical University of Sofia

SCIENTIFIC DIRECTION IN ACCORDANCE WITH THE CLASSIFICATION ENCLOSED:
Molecular Biology and Genetics. Kidneys and Urinary Tract

TITLE OF THE RESEARCH PROJECT: Role of the mutations in the podocin gene (NPHS2) for the pathology of the steroid-resistant nephrotic syndrome and the risk of microalbuminuria in the Bulgarian population

FINANCIAL SUPPORT PERIOD: 2007

LEADING SCIENTIST: Olga Jivanova Beltcheva, PhD

RESEARCH TEAM:

- Assoc. Prof. Anelia Hristova Boueva, MD, PhD; Clinic of Paediatric Nephrology, Department of Paediatrics, Medical University – Sofia;
- Prof. Ivo Marinov Kremenski, MD, PhD; Head of National Genetics Laboratory, SBALAG “Maichin dom” / Molecular Medicine Center, Medical University – Sofia;
- Chief Assist. Prof. Alexey Slavkov Savov, PhD; National Genetics Laboratory, SBALAG “Maichin dom”, Sofia;

- Assis. Prof. Radka Petrova Kaneva, PhD; Department of chemistry and biochemistry and Molecular Medicine Center, Medical University – Sofia;
- Chief Assis. Prof. Svetlana Hristova Marinova, MD; Clinic of Paediatric Nephrology, Department of Paediatrics, Medical University – Sofia;
- Momchil Antonov Nikolov, MSc, PhD student; Molecular Medicine Center, Medical University – Sofia.

ORGANIZATION UNIT: National Genetics Laboratory, SBALAG “Maichin dom” and Molecular Medicine Center, Medical University – Sofia, Medical Faculty

RESULTS (abstract):

The research is the first trial of this type in Bulgaria to make the genetic roots of steroid-resistant nephrotic syndrome (SRNS) clear. Podocin (NPHS2) mutations account for 10%-30% of the cases of steroid-resistant nephrotic syndrome (SRNS). We analyzed NPHS2 (exons, exon/intron boundaries and UTRs) in SRNS patients of Bulgarian (8), Roma (4) and Turkish origin (1). In one case exon 5 G>A substitution, causing R229Q amino-acid change, was found. R229Q affects the stability of the renal filter rendering the kidney vulnerable to insults and in combination with other heterozygous podocin mutations or homozygous defects in the gene NPHS1 causes SRNS. The patient in question was heterozygous for R229Q and no other podocin mutations were found – the disease is probably caused by additional NPHS2 defects in regions not included in this study (introns, promoter) or in other podocyte genes such as NPHS1. The R229Q functional variant is associated with a 2.77-fold increase in the risk for microalbuminuria, which by itself is a risk factor for cardio-vascular events (Pereira et al., 2004) and we wanted to evaluate its frequency in Bulgarian population control samples. Our results indicated that its allele frequency was not significantly different in Roma (3.4%; n=204) and Bulgarians (1.3%; n=238). While the frequency of R229Q was similar in Roma and Caucasians, in Bulgarians it was significantly less common than in other Europeans ($p=0.036$).

SCIENTIFIC PRESENTATIONS AND PUBLICATIONS:

- Botev P. *Role of the mutations in the podocin gene (NPHS2) for the pathology of the steroid-resistant nephrotic syndrome and the risk of microalbuminuria in the Bulgarian population*. MSc thesis, defended in Sofia on 14.02.2008;
- Beltcheva O. et al. *Frequency of the R229Q functional variant in NPHS2, associated with increased risk for microalbuminuria, in Bulgarian Roma population*. European Human Genetics Conference 2008, Barcelona, Spain. 31.05-03.06.2008 – Accepted abstract for poster presentation.

1.18. Contract No. 17/2007 – Medical University of Sofia

SCIENTIFIC DIRECTION IN ACCORDANCE WITH THE CLASSIFICATION ENCLOSED:
Molecular Biology and Genetics

TITLE OF THE RESEARCH PROJECT: Introduction of new method for detection of large deletions/duplications in the dystrophin gene. Preparation of Duchenne/Becker muscular dystrophy Bulgarian patients for gene therapy

FINANCIAL SUPPORT PERIOD: 2007

LEADING SCIENTIST: Assist. Prof. Bilyana Georgieva Georgieva, PhD

RESEARCH TEAM:

- Bilyana Georgieva Georgieva, PhD, Assistant Professor; Department of Chemistry and Biochemistry, Medical Faculty;
- Albena Parvanova Todorova, PhD, Senior Assistant Professor; Department of Chemistry and Biochemistry, Medical Faculty;
- Tihomir Parvanov Todorov, MSc in molecular biology, PhD student; Department of Chemistry and Biochemistry, Medical Faculty;
- Michaela Kostantinova Lukova, MSc in molecular biology; Member of the research team, Department of Chemistry and Biochemistry, Medical Faculty;
- Darina Kostantinova, MSc in pharmacy, PhD student; Department of Chemistry and Biochemistry, Medical Faculty.

ORGANIZATION UNIT: Sofia Medical University, Medical Faculty, Department of Chemistry and Biochemistry, 2 Zdrave Street, 1431 Sofia

RESULTS (abstract):

Here we report on the successfully introduced MLPA (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification) analysis for deletions/duplications detection along the dystrophin gene. Moreover, two important modifications of the original protocol were optimized. We designed a mathematical algorithm for quantitative assessment of the peak areas of the electrophoretograms corresponding to the each exon of the gene, as well as a mathematical model to compare the patients' results with the control samples.

For the first time in Bulgaria we applied the MLPA method for diagnostic purposes.

Three patients (3 families) with clinical diagnosis DMD/BMD were tested and their mutations were precisely determined - (dup 48-50, del 45-47, p.Tyr997Stop). Twelve of the directly tested 13 women at risk were found to be mutation carriers.

MLPA analysis was performed also on fetal DNA from chorionic villus sample, which demonstrates the successfully application of this method for prenatal diagnostics.

The MLPA test provides large opportunities to the patients and their families – to be precisely diagnosed on DNA level, to obtain an adequate genetic counseling, prophylaxis of the disease and prenatal diagnosis. In addition, this method provides possibility for Bulgarian patients to be precisely genetically characterized and prepared for gene therapy in future. This is the only possible method which could be applied for testing families where the patient is not available or to test directly women for determining their carrier status.

SCIENTIFIC PRESENTATIONS AND PUBLICATIONS:

- Todorov T., Todorova A., Lukova M., Dworniczak B., Mitev V. *Point mutation p.Tyr997X in exon 23 of the dystrophin gene by MLPA analysis in Bulgarian DMD family* (case report). European Human Genetic Conference 2007, June 16-19, 2007, Nice, France. Eur J Hum Genet, 2007, 15(Supl 1):211-212, P0801.

1.19. Contract No. 40/2007 – Medical University of Sofia

SCIENTIFIC DIRECTION IN ACCORDANCE WITH THE CLASSIFICATION ENCLOSED:
Molecular Biology and Genetics. Sterility (Contraception). Abortion

TITLE OF THE RESEARCH PROJECT: Evaluation of ovarian reserve – ploid and chromatin analysis of oocytes from surgically recovered ovarian tissue

FINANCIAL SUPPORT PERIOD: 2007

LEADING SCIENTIST: Assoc. Prof. Ilya Tsvetanov Vatev, MD, PhD, Head of Department of Biology

RESEARCH TEAM:

- Assoc. Prof. Draga Ivanova Toncheva, MD, PhD, Advisor, Medical University, Medical Faculty, Dept. of Medical Genetics;
- Mariana Alexandrova Panevska, MD, PhD, Medical University, Medical Faculty, Dept. of Obstetrics & Gynaecology, University Maternity Hospital “Maichin dom”;
- Ralitsa Stefanova Zhivkova, PhD, Medical University, Medical Faculty, Dept. of Biology;
- Stefka Metodieva Delimitreva, PhD, Medical University, Medical Faculty, Dept. of Biology;
- Valeri Rangelov Velez, MD, Medical University, Medical Faculty, Dept. of Biology;
- Elitsa Chavdarova Becheva, MD, Medical University, Medical Faculty, Dept. of Medical Genetics.

ORGANIZATION UNIT:

Medical University, Medical Faculty, Department of Biology, Laboratory of in vitro fertilization and preimplantation embryology

RESULTS (abstract):

Our study included material of 30 patients with ovarian polycystosis (PCOS). Informed consent was obtained from patients before their laparoscopic surgery and biopsy. A total of 16 oocytes and small follicles were isolated from (33.33%) of cases by stereomicroscopic dissection. This was followed by follicle cells removing, zona pellucida dissolving, hypotonic incubation and fixation onto slides. On the fixed samples, FISH for marker chromosomes 18, 21 and X was performed. Analysis was successful in 11 (68.75%) of objects (5 follicles and 6 oocytes). Five oocytes (31.25%) had a negative FISH reaction because of condensed chromatin. This indicated cellular ageing which is characteristic of atretic follicles.

Conclusions:

1. Data have been obtained about chromatin and chromosomal status of analysed oocytes, correlated with ovarian reserve dynamics in PCOS and the processes of maturation and chromatin ageing in growing and atretic follicles.
2. The study has provided information about biological parameters of ovarian tissue in PCOS and it could be useful in obtaining precise diagnosis of patients and for their reproductive prognosis.
3. More studies are needed on the problem because the number of analyzed oocytes was insufficient to allow data comparison for aneuploidy in polycystic ovaries vs. normally functioning ovaries.

SCIENTIFIC PRESENTATIONS AND PUBLICATIONS:

Two manuscripts will be submitted to periodical scientific journals. Their working titles are listed below:

- Zhivkova R., Panevska M., Delimitreva S., Rukova B., Toncheva D., Vatev I. *Analysis of single oocytes and follicles from surgically recovered ovarian tissue of patients with ovarian polycystosis*;
- Panevska M., Zhivkova R., Mainhard K., Vatev I. *Histological results of biopsy in women with PCOS*.

Obtained data will be presented at 8th National Conference of Medical Biology – September 2009, Sofia, Bulgaria.

1.20. Contract No. 28/2007 – Medical University of Sofia

SCIENTIFIC DIRECTION IN ACCORDANCE WITH THE CLASSIFICATION ENCLOSED:
Molecular biology and genetics

TITLE OF THE RESEARCH PROJECT: Investigation of the role of SNP polymorphisms in *GRM1* gene for the predisposition to bipolar affective disorder and addictions

FINANCIAL SUPPORT PERIOD: 2007

LEADING SCIENTIST: Prof. Ivo Marinov Kremensky, MD, PhD, DSc

RESEARCH TEAM:

- Radka Petrova Kaneva, PhD, Assist. Professor, Department of Chemistry and Biochemistry, MU – Sofia (Molecular Medicine Center, Medical University – Sofia);
- Vihra Krumova Milanova, MD, PhD, Professor, Head of Department of Psychiatry, MU – Sofia (Head of Psychiatric Clinic, Alexandrovska University Hospital);
- Olga Jivanova Beltcheva, PhD, molecular biologist, Molecular Medicine Center, Medical University – Sofia;
- Mina Angelova Ivanova, PhD student, Department of Obstetrics and Gynaecology, MU – Sofia (Molecular Medicine Center, Medical University – Sofia);
- Momchil Antonov Nikolov, PhD student, Department of Chemistry and Biochemistry, MU – Sofia (Molecular Medicine Center, Medical University – Sofia).

ORGANIZATION UNIT: Medical Faculty, Department of Obstetrics and Gynaecology, National Genetic Laboratory, University Hospital of Obstetrics and Gynaecology & Molecular Medicine Center, Medical University of Sofia

RESULTS (abstract):

We report results of analysis of SNPs in *GRM1* gene, a strong functional and positional candidate gene for bipolar affective disorder (BPAD). The gene is located on 6q24, the region showing the best evidence of linkage in a genome-wide scan (GWS) of Gypsy (Roma) families with BPAD. They belong to a single sub-isolate and are connected by numerous intermarriages, resulting in a 181-member super-pedigree. We aimed to identify the SNPs in all coding regions of *GRM1* gene through sequencing of selected family members. Six known polymorphisms have been identified, all located in exon 8 of the gene (rs2941; rs2942; rs6923492; rs6923864; rs1047006; rs9373491). All polymorphisms were genotyped through sequencing of exon 8 in the 120 available family members. Linkage analysis was conducted with SimWalk2, using narrow phenotype definition (BPAD only). The 6q24 region produced positive results with the STR markers, but inconclusive results with the SNPs. Haplotypes were reconstructed and joint tests for linkage and association were carried out for the SNPs. No common ancestral haplotype was identified using SNPs and additional STR genotyping in the top GWS region, 6q24. Other variants in noncoding region of *GRM1* or other genes may be the reason for the positive linkage results.

SCIENTIFIC PRESENTATIONS AND PUBLICATIONS:

- Kaneva R., Milanova V., Angelicheva D., MacGregor S., Kostov C., Vladimirova R., Aleksiev S., Ivanova M., Stoyanova V., Loh A., Hallmayer J., Kalaydjieva L., Jablensky A. *Bipolar disorder in the Bulgarian Gypsies: genetic heterogeneity in a young founder population*. Am J Med Genet, Neuropsych Genet, 2008. [Epub ahead of print] PMID: 18444255.

1.21. Contract No. 1/2006 – Medical University of Sofia

SCIENTIFIC DIRECTION IN ACCORDANCE WITH THE CLASSIFICATION ENCLOSED:
Biochemistry. Metabolism

TITLE OF THE RESEARCH PROJECT: Research of signal-transduction mechanisms activated in response of mitogenic stimulation with prolactin in the lymphoid cell line Nb2

FINANCIAL SUPPORT PERIOD: 2006

LEADING SCIENTIST: Silvia Georgieva Kalenderova

RESEARCH TEAM:

- Ganka Nestorova Atanasova;
- Petya Vasileva Ivanova;
- Tania Kirilova Kadiiska.

ORGANIZATION UNIT: Department Chemistry and Biochemistry, Medical Faculty, Medical University – Sofia

RESULTS:

JAK2/STAT5 signaling pathway is accepted as a main pathway transducing the proliferative effect of prolactin in the Nb2 lymphoma cell line. In addition, the implication of other signaling pathways and their interaction in the complex mechanism of the proliferative action of prolactin in this cell type is suggested. In this study, we have shown that the kinases from MAPK family, e.g. ERK1/2, as well as PKD kinases, cooperate with JAK2/STAT5 signaling pathway and are implicated in the prolactin-induced proliferation of Nb2 lymphoma cells.

1.22. Contract No. 4/2006 – Medical University of Sofia

SCIENTIFIC DIRECTION IN ACCORDANCE WITH THE CLASSIFICATION ENCLOSED:
Biochemistry. Metabolism

TITLE OF THE RESEARCH PROJECT: Mechanisms for influencing MAP kinase activity in rabbit primary mammary epithelial cells

FINANCIAL SUPPORT PERIOD: 2006

LEADING SCIENTIST: Prof. Vanio Ivanov Mitev, MD, PhD, DSc

RESEARCH TEAM:

- Ekaterina Nikolova.

ORGANIZATION UNIT: Department of Chemistry and Biochemistry, Medical Faculty, Medical University, 1431 Sofia

RESULTS:

The implication of different protein kinase inhibitors lead to divers effects on MAPK activity in rabbit mammary cells. 10 min. prolactin stimulation of MAPK activity was empeded by the PI3K inhibitor worthmannin, suggesting PI3K pathway of MAPK activation by prolactin. Except PKC inhibitor Go6983, long term treatment by prolactin in the presence of different protein kinase inhibitors results in MAP kinase tyrosine phosphorylation in rabbit mammary cells. The inhibitor's effects could be explained by the inhibition MAPK-phosphatases expression. We concluded that 1) Prolactin stimulation of MAPK activity in rabbit mammary cells passes through PI3K and probably JAK2 and 2) the expression of MAPK-phosphatases is dependent by PKC μ /PKD, PI3K, calcium-calmoduline dependent protein kinases, protein kinase A, Src family kinases and JAK2.

SCIENTIFIC PRESENTATIONS AND PUBLICATIONS:

Publication:

- Nikolova E., et al. *The effect of chemical blockade of different signal transduction pathways on MAP kinase tyrosine phosphorylation in rabbit mammary cells*. Proceeding of the Bulgarian Academy of Sciences, in press.

1.23. Contract No. 5/2006 – Medical University of Sofia

SCIENTIFIC DIRECTION IN ACCORDANCE WITH THE CLASSIFICATION ENCLOSED:
Biochemistry. Metabolism

TITLE OF THE RESEARCH PROJECT: Research of the effects of different protein kinase inhibitors on expression of MAP Kinase phosphatases – MKP-1, 2 и 3 in human epidermal keratinocytes

FINANCIAL SUPPORT PERIOD: 2006

LEADING SCIENTIST: Biliana Georgieva Georgieva

RESEARCH TEAM:

- Petya Vasileva Ivanova;
- Antonia Rumenova Isaeva;
- Lubka Favrailova Stoianova – Miteva.

ORGANIZATION UNIT: Department Chemistry and Biochemistry, Medical Faculty, Medical University – Sofia

RESULTS:

It is known that EGF stimulates ERK1/2 by a PKC-dependent pathway in human epidermal keratinocytes. Treatment of epidermal keratinocytes with EGF led to biphasic activation (phosphorylation) of ERK1/2 and induced expression of MKP1, with kinetic very similar to those of activated ERK1/2.

Transfection of epidermal keratinocytes with antisense oligonucleotides for PKC α , ϵ and μ (PKD1) in subconfluent cultures inhibited Timidine incorporation (keratinocytes' proliferation) and markedly increased ERK1/2 phosphorylation, without any changes in the expression of ERK1/2 and MKP1. From the other side we detected increased expression of ERK 1/2 in confluent and postconfluent cultures compared to subconfluent.

One possible explanation of these results is that similar to cyclin D1, expression of MKP1 is ERK1/2-dependent, and its induction depends on timing and strength of its activation. We suggest that

ERK1/2 participate either in regulation of keratinocytes proliferation and in keratinocytes differentiation. We showed for the first time that ERK1/2 MAPK, which are considered to be constitutively expressed kinases in mammalian cells, are inducible enzymes, in human keratinocytes.

1.24. Contract No. 7/2006 – Medical University of Sofia

SCIENTIFIC DIRECTION IN ACCORDANCE WITH THE CLASSIFICATION ENCLOSED:
Biochemistry

TITLE OF THE RESEARCH PROJECT: Design and synthesis of peptidic fluorogenic substrates for non caspase apoptotic proteases based of 2-aminoacridon dye

FINANCIAL SUPPORT PERIOD: 2006

LEADING SCIENTIST: Valentin Lozanov

RESEARCH TEAM:

- Stefan Petrov;
- Alexey Alexeev;
- Ludmyla Mateva.

ORGANIZATION UNIT: Medical Faculty, Department of Chemistry and Biochemistry

RESULTS:

New peptidic fluorogenic substrates for cathepsin B based of 2-aminoacridone as fluorogenic label were designed and synthesized. The observed unique fluorescent properties of peptide-AMAC derivatives provoke a new idea for assaying proteases. The basic point is utilization of decreasing in fluorescence intensity of investigated sample resulted of enzyme cleavage of substrate as measure for enzyme activity. Kinetic parameters of new substrates are under investigation. Practical application of substrates was studied using cell lysate and human plasma samples.

1.25. Contract No. 27/2006 – Medical University of Sofia

SCIENTIFIC DIRECTION IN ACCORDANCE WITH THE CLASSIFICATION ENCLOSED:
Biochemistry. Metabolism. Pharmacology and Toxicology. BAS and Drugs

TITLE OF THE RESEARCH PROJECT: Study of influence of cooper chelator tetrathiomolybdate on the oxidative damages in experimental diabetes

FINANCIAL SUPPORT PERIOD: 2006

LEADING SCIENTIST: Milka Milcheva Mileva, MD, PhD

RESEARCH TEAM:

- Assoc. Proff. Margarita Apostolova, PhD, Medical and Biological research Laboratory, Institute of Molecular Biology, Bulgarian Academy of Sciences;
- Assoc. Proff. Genoveva Zlateva, PhD, Department of Physics and biophysics, Medical University – Sofia;
- Svetla Angelova, PhD, Department of Physics and biophysics, Medical University – Sofia;

- Ralitzia Todorova, Medical and biological research Laboratory, Institute of Molecular Biology, Bulgarian Academy of Sciences;
- Vladmira Vassilieva, PhD student, Military Medical Academy, Sofia, Bulgaria.

ORGANIZATION UNIT: Department of Physic and biophysic, Medical University – Sofia, 2 Zdrave Str., 1431 Sofia, Bulgaria

RESULTS:

The experimental model of streptozotocin-caused insulin-dependent diabetes mellitus in mice decreases the content of biochemical markers of oxidative stress in liver and pancreas on the 24-th hour, 5-th and 30-th day after treatment. Application of tetrathiomolybdate decreases the oxidative damages in liver, kidney and pancreas, most pronounced on the 30-th day. We find promotion of heterogenic expression of metallothioneins at islets of Langerhans and homogenic at liver and kidney. The present study suggests that the nuclear metallothioneins expression in these targets plays an important role in the pathogenesis of diabetes disease. Pretreatment with streptozotocin and its combination with tetrathiomolybdate decrease the SOD1 expression in the liver and pancreas. Administration of mice with streptozotocin and tetrathiomolybdate reduces the expression of SOD1 in the kidney.

The vitality of endothelial cells after treatment with tetrathiomolybdate decreases on the 72-th hour. The effect is dose-dependent at concentration range of chelator 10 – 500 μ M. Application of tetrathiomolybdate on the cell model of diabetes decreases the vitality of endothelial cells as well as the expression of SOD1.

SCIENTIFIC PRESENTATIONS AND PUBLICATIONS:

Papers:

- Mileva M., Gancheva K., Zlateva G., Miteva S., Apostolova M. *Antioxidant and antiangiogenic properties of tetrathiomolybdate in model systems*. Science in Globalization in 21c. Vol. IV, pp 158 – 163;
- Tutors: Margarita Apostolova, MD and Milka Mileva, MD. Diploma thesis of Vladmira Vassilieva: *Influence of copper chelators on the progress of experimental diabetes in model systems*.

Abstracts:

- Mileva M., Gancheva K., Zlateva G., Miteva S., Apostolova M. *Antioxidant properties of tetrathiomolybdate as a copper chelator in some model systems in vitro* International science conference “Science in Globalization in 21c.” – Stara Zagora, June 1-2, 2006;
- Mileva M., Vassilieva V., Zlateva G., Apostolova M. **Antioxidant properties of neocuproine and tetrathiomolybdate in model systems**. 20th Balkan Medical Week, September 28-30, Varna, Bulgaria;
- Vassilieva V., Mileva M., Apostolova M. *Effects of copper chelators neocuproine, bathocuproine and tetrathiomolybdate on the development of endothelial disfunctions in model systems*. Trakia University, First scientific conference for students and PhD with international participation, from 10-th to 12-th November 2006, St. Zagora.

SCIENTIFIC DIRECTION IN ACCORDANCE WITH THE CLASSIFICATION ENCLOSED: Biochemistry. Metabolism. Infections. Microbiology. Pharmacology and Toxicology. BAS and Drugs

TITLE OF THE RESEARCH PROJECT: Study of effects of oseltamivir on the oxidative damages in experimental influenza virus infection type A

FINANCIAL SUPPORT PERIOD: 2007

LEADING SCIENTIST: Milka Milcheva Mileva, PhD

RESEARCH TEAM:

- Genoveva Antonova Zlateva, PhD, Chief Assistant Professor; Department of physics and biophysics, Medical University – Sofia;
- Svetla Angelova Miteva, PhD, Assistant Professor, Department of Physics and biophysics, Medical University – Sofia;
- Acad. Prof. Angel Simeonov Galabov, MD, PhD, DSc; Institute of Microbiology, BAS;
- Lora Simeonova Simeonova, Assistant Professor; Institute of Microbiology, BAS.

ORGANIZATION UNIT: Department of physics and biophysics, Medical University – Sofia

RESULTS (abstract):

The present study was designed to investigate some aspects of the effect of oseltamivir on the levels of oxidative stress in lung, liver and blood plasma in influenza virus infected mice. As markers of oxidative damages we use two products of lipid peroxidation - malondialdehyde, and fluorescent lipofuscin-like products on the 5-th and 7-th day after virus inoculation.

The results showed that influenza virus infection A/Aichi/2/68 (H3N2) was accompanied with a significant increase of the endogenous lipid peroxidation products and development of oxidative stress. It was established that supplementation of mice with oseltamivir has protection against oxidative damages in lung, liver and blood plasma of mice experimentally infected with influenza virus A/Aichi/2/68(H3N2) (2 LD 50) on the 5-th and on the 7-th day after the inoculation.

In order to elucidate the mechanism of the oseltamivir to influence the oxidative damages, experiments were carried out with some model systems. The capability of oseltamivir to scavenge superoxide radicals (scavenging properties) was studied in a system of xanthine-xanthine oxidase to generate superoxide. The amount of superoxide was measured spectrophotometrically by the NBT-test. Data is shown as a spectrophotometric scavenging index (SpSI). The antioxidant properties of oseltamivir were investigated as well, by measuring induced lipid peroxidation in a Fe^{2+} and (Fe^{2+} - EDTA) systems with an egg liposomal suspension by a TBARS test. The data is present as TBARS - scavenging index.

We concluded that oseltamivir does not show superoxide radical scavenging properties and does not influence lipid peroxidation in presence of Fe^{2+} or (Fe^{2+} - EDTA) in liposomal membrane. Its antioxidant-like effect observed *in vivo* is not a result of its direct action on the processes of lipid peroxidation. Our findings with model systems do not prove an antioxidant effect of the drug on the processes of lipid peroxidation in applied models of concentration range 10 mM to 0.01 mM. The mechanism of oseltamivir action on lipid peroxidation in influenza virus infection most probably is based on its antiviral activity.

SCIENTIFIC PRESENTATIONS AND PUBLICATIONS:

Papers:

- Mileva M., Simeonova L., Genova G., Galabov A. *Антиоксидантни свойства на оселтамивир в моделни системи in vitro*. Trakia Journal of Science, in press.

Oral presentations:

- Милева М., Симеонова Л., Генова Г., Гълъбов А. *Антиоксидантни свойства на оселтамивир в моделни системи in vitro*. Юбилейна Научна Конференция на Медицински Факултет, Тракийски Университет, 27-29 септември 2007, Ст. Загора;
- Милева М., Симеонова Л., Гълъбов А. *Влияние на тамифлу върху оксидативните увреждания при експериментален модел на грипна вирусна инфекция*. Тракийски Университет, Стара Загора, Международна академия „Многогранна интегрирана личност“, Антимикробни и противопаразитни средства в хуманната и ветеринарната медицина. Лекарствена резистентност. 8-10 ноември 2007, Ст. Загора, България;
- Mileva M., Traikov L., Galabov A., Simeonova L., Genova G. *Oseltamivir as a modulator of oxidative damages in lung of influenza virus infected mice and in some model systems*. In: Program of Second Congress of Virology (Days of Virology in Bulgaria) with International Participation, May 28-31, 2008, Sofia, p. 109.

Impact factor: 2.483

Posters:

- Mileva M., Galabov A. *Antioxidant properties of oseltamivir - a specific NA inhibitor of influenza virus infection type A in some model systems*. Abstracts book, p. 106, 5-th Balkan Congress for Microbiology, 24-27 October 2007, Budva, Montenegro;
- Mileva M., Galabov A., Simeonova L., Genova G. *Antioxidant properties of oseltamivir – a specific NA inhibitor of influenza virus infection type A in influenza virus infected mice and in some model systems*. Program and Abstracts of the Twenty-First International Conference on Antiviral Research (ICAR), Montreal, Quebec, Canada, April 13-17, 2008, Antiviral research, V 78, (2).

Impact factor: 2.483

1.27. Contract No. 20/2007 – Medical University of Sofia

SCIENTIFIC DIRECTION IN ACCORDANCE WITH THE CLASSIFICATION ENCLOSED:
Biochemistry. Metabolism

TITLE OF THE RESEARCH PROJECT: Role of Protein Kinase C μ /PKD1 in regulation of human epidermal keratinocyte proliferation

FINANCIAL SUPPORT PERIOD: 2007

LEADING SCIENTIST: Petya Vasileva Ivanova, MD

RESEARCH TEAM:

- Prof. Vanyo Ivanov Mitev, MD, PhD, DSc;
- Ekaterina Nikolova, PhD;
- Ganka Atanasova, PhD.

ORGANIZATION UNIT: Department Chemistry and Biochemistry, Medical Faculty, Medical University – Sofia

RESULTS (abstract):

Subconfluent normal human keratinocytes exhibit autonomous (autocrine growth factor driven) proliferation and express the specific markers for keratinocyte proliferation K5 (keratin 5) and K14 (keratin 14). Utilizing this model the effects of PKD1 (Protein kinase D1) knockdown on activation of differentiation was studied. siRNA approach was applied to achieve specific knockdown of PKD1 and the mRNA levels of different keratinocyte markers – K14 and PCNA (markers of basal proliferating keratinocytes), involucrin and K10 (early differentiation markers) were determined. Treatment of cultured keratinocytes with siRNA for PKD1 resulted in reduction of mRNA levels of PKD1, altered cell phenotype and promotion of keratinocyte differentiation, demonstrated by increased expression of involucrin and K10 mRNAs. No significant changes in K14 mRNA expression levels were detected, but the expression of PCNA mRNA was markedly diminished. This study was the first to show that mRNA expression of PKD1 in subconfluent normal human keratinocytes is very low, despite the PKD1 mRNA levels were more than 8-fold lower than the same ones in hTert keratinocytes. These findings suggest antidifferentiative role of PKD1 in normal human keratinocytes, contrary to the prodifferentiative role of PKD1 in human hTert keratinocytes. We came to the conclusion that there are differences between transduction pathways involving PKD1 in primary human keratinocyte cultures and these in immortalized hTert keratinocytes.

SCIENTIFIC PRESENTATIONS AND PUBLICATIONS:

- Ivanova P., Atanasova G., Poumay Y., Mitev V. *Knockdown of PKD1 in normal human epidermal keratinocytes increases mRNA expression of keratin 10 and involucrin: early markers of keratinocyte differentiation.* Arch Dermatol Res. (2008) 300:139–145.

1.28. Contract No. 39/2007 – Medical University of Sofia

SCIENTIFIC DIRECTION IN ACCORDANCE WITH THE CLASSIFICATION ENCLOSED: Sterility (contraception)

TITLE OF THE RESEARCH PROJECT: Genomic imbalances in patients with idiopathic azoospermia and oligospermia – DNA microarray analysis

FINANCIAL SUPPORT PERIOD: 2007

LEADING SCIENTIST: Senior Assist. Prof. Boriana Mihailova Zaharieva, PhD

RESEARCH TEAM:

- Chief Assist. Prof. Vera Ilieva Damyanova, Department of Medical biology;
- Chief Assist. Prof. Ivanka Istalianova Dimova, PhD; Department of Medical genetics;
- Adelina Goranova Yosifova, Biologist; Department of Medical genetics;
- Assoc. Prof. Draga Ivanova Toncheva, DSc; Department of Medical genetics;
- Assoc. Prof. Ilia Tzvetanov Vatev, PhD; Department of Medical biology.

ORGANIZATION UNIT: Department of Medical genetics

RESULTS (abstract):

Epididymal and testicular spermatozoa of azoospermic patients are frequently used for intracytoplasmic sperm injection (ICSI), so they must be screened for genetic abnormalities. The objective of our study was to investigate whole genome imbalances in immature germ cells found in

ejaculates of seven males with idiopathic azoospermia and severe oligospermia. We used for the first time the most powerful tool for genetic screening - microarray-based technology of comparative genomic hybridization (array CGH) with microarrays, covering all autosomes and sex-chromosomes at a mean density of 1 BAC clone/0.5 Mb. Sub-microscopic copy number variations were found in germ cells DNA of all analyzed patients. The most consistent were aberrations in Y-chromosome - they occurred in 6 out of 7 patients (85.7%). These Y micro-aberrations included both micro-deletions and micro-duplications. In addition to Y chromosomal micro-imbalances, we detected several other affected loci. These included 1p36 deletion together with 14q24 gain, 16q24 deletion, 9q34 gain, and 3q29 deletion. By array CGH analysis we determined cryptic whole genome imbalances in germ cells and defined the most precisely the size and the boundaries of aberrations. In one patient we discovered disomy X in germ cells, indicated syndrome De la Chapelle.

SCIENTIFIC PRESENTATIONS AND PUBLICATIONS:

- Dimova I., Damyanova V., Nesheva D., Hadjidekova S., Vatev I., Stanislavov R., Nikolova V., Toncheva D. *Array CGH analysis of germ cells DNA copy number variations in infertile men with idiopathic azoospermia* (submitted).

1.29. Contract No. 10/2007 – Medical University of Sofia

SCIENTIFIC DIRECTION IN ACCORDANCE WITH THE CLASSIFICATION ENCLOSED:
Cardiovascular System

TITLE OF THE RESEARCH PROJECT: Histomorphological changes of the aorta of normotensive and spontaneous hypertensive rats in Lipofundin-induced model of atherosclerosis

FINANCIAL SUPPORT PERIOD: 2007

LEADING SCIENTIST: Senior Assist. Prof. Lazar Jelev Slavov, MD

RESEARCH TEAM:

- Lazar Jelev Slavov, MD, Senior Assistant Professor; Department of Anatomy, Histology and Embryology, Medical Faculty, Medical University Sofia;
- Katerina Dimitrova Simeonova, MD, Chief Assistant Professor; Department of Pharmacology and Toxicology, Medical Faculty, Medical University Sofia;
- Petya Pavlova Markova, Biologist; Department of Physiology, Medical Faculty, Medical University Sofia;
- Galina Toteva Dobrevska, Biologist; Department of Pharmacology and Toxicology, Medical Faculty, Medical University Sofia;
- Assoc. Prof. Ivan Todorov Lambev, MD, PhD; Department of Pharmacology and Toxicology, Medical Faculty, Medical University Sofia;
- Assoc. Prof. Lachezar Kolev Surchev, MD, DSc; Department of Anatomy, Histology and Embryology, Medical Faculty, Medical University Sofia.

ORGANIZATION UNIT: Medical Faculty, Department of Anatomy, Histology and Embryology

RESULTS (abstract):

The present study investigates the histomorphological changes in the aortic intima of normotensive (Wistar) and spontaneous hypertensive rats (SHR) after intravenous (10 days) and peroral

(30 days) administration of lipid solution Lipofundin (20%). The peroral administration results in a week cellular reaction of the endothelium. Distinct morphological changes were observed after intravenous Lipofundin administration. The main findings in the aortas of the normotensive rats were the increased number of mononuclear cells scattered throughout the surface or located in small groups and rarely extracellular and intracellular lipid accumulations. In the group of hypertensive rats were detected increased number of mononuclear cells and smooth muscle cells oriented in various directions. The results of this work helped in testing of the abilities of our new technique for *en face* endothelial observations. On the preparations made by this technique can be seen the endothelial cell morphology simultaneously with the mononuclear cells attached to the endothelium and also the extracellular and intracellular lipid accumulations.

SCIENTIFIC PRESENTATIONS AND PUBLICATIONS:

- Jelev L., Surchev L. *A technique for observation of the en face morphology of the endothelium.* Comptes rendus de l'Académie bulgare des Sciences 60, 2007, 201-204;
- Jelev L., Surchev L. *A novel simple technique for en face endothelial observations using water-soluble media – “thinned-wall” preparations.* Journal of Anatomy 212, 2008, 192-197;
- Jelev L., Simeonova K., Lambev I., Surchev L. *Reaction of the rat aorta endothelium after Lipofundin administration studied en face.* XVIII National Congress of the Bulgarian Anatomical Society, Stara Zagora 1-3 June 2007. The Trakia Journal of Sciences 5 (1), Supplement 2, p. 11;
- Jelev L., Simeonova K., Dobrevska G., Lambev I., Surchev L. *Rat aorta endothelium changes after intravenous or intraperitoneal Lipofundin administration studied en face.* 24. Arbeitstagung der Anatomischen Gesellschaft in Würzburg, 26-28. 09. 2007. (Abstractbook in press).

1.30. Contract No. 42/2007 – Medical University of Sofia

SCIENTIFIC DIRECTION IN ACCORDANCE WITH THE CLASSIFICATION ENCLOSED:

Gastrointestinal Tract

TITLE OF THE RESEARCH PROJECT: Cytoskeleton changes in the mucous stomach epithelial cells in result of *Helicobacter pylori* intervention

FINANCIAL SUPPORT PERIOD: 2007

LEADING SCIENTIST: Assoc. Prof. Zoya A. Spassova, MD, PhD

RESEARCH TEAM:

- Assoc. Prof. Vassil D. Dontchev, MD, PhD;
- Assoc. Prof. L. Boyanova, MD, PhD;
- Assist. Prof. Lina Malinova, MD.

ORGANIZATION UNIT: Gastroenterology Clinic, “St. Rilski” Hospital; Medical University of Sofia

RESULTS (abstract):

We detected HP infection in the 19 of 25 subjects of the investigation. In the other 6 we did not found any HP bacteria.

By means of EM investigation we found that the epithelial cells form microvilli similar to protrusions on the surface turned to the lumen. In the process of HP approximation they were the first

detail of the cell epithelial membrane that interacts with the bacteria. The protrusions gradually decrease in height and finally disappear.

In subjects of the investigation without HP infection after application of EM immunocytochemistry for actin we found accumulation of reactive product immediately below the cell membrane. We observe similar events in the cytoplasm of the epithelial cells located below the cell membrane but far away from the places of contact with HP. The protrusions described above were also filled with electron dense reactive product.

On places where the epithelial cell accomplished contact with bacteria we found a diminutive electron density below the cell membrane. In some cases the decrease of the electron density was not that prominent – the epithelial cell contact with bacteria was looking structureless, but more homogeneous. Similar changes were not appropriate for the deep part of the cell, or on places where bacterial cells were not available.

SCIENTIFIC PRESENTATIONS AND PUBLICATIONS:

- Spassova Z., Dontchev V., Boyanova L., Malinova L. *Cytoskeletal rearrangements in gastric epithelial cells as a result of contact with Helicobacter pylori*. UMHAT "St. Ivan Rilsky, Clinic of Gastroenterology; Department of Microbiology, Department of Anatomy; Medical University, Sofia (poster);
- 50th Symposium of the Society for Histochemistry; October 1-4, 2008, Interlaken, Switzerland.

1.31. Agreement № 1/2006 to Contract No. 4/2004 – Medical University of Sofia

SCIENTIFIC DIRECTION IN ACCORDANCE WITH THE CLASSIFICATION ENCLOSED:
Kidneys and Urinary Tract. Cardiovascular system

TITLE OF THE RESEARCH PROJECT: Importance of relationship between renal nerves, endothelins and nitric oxide in the regulation of renal function and in blood pressure and heart rate variability in spontaneously hypertensive rats

FINANCIAL SUPPORT PERIOD: 2006

LEADING SCIENTIST: Petya Pavlova Markova

RESEARCH TEAM:

- Veselina Kirilova Vuchidolova;
- Liliana Dimitrova Sofianska;
- Ivan Konstantinov Chakalov.

ORGANIZATION UNIT: Department of Physiology, Medical Faculty, Medical University – Sofia

RESULTS:

The experiments were performed on conscious normotensive Wistar rats (W) and spontaneously hypertensive rats (SHR) with intact renal nerves and 7 day after bilateral renal denervation (BRD). The effects of NO synthase inhibition (NOSI) performed by 10 mg/kg L-NAME and effects of concomitant NOSI and nonselective ET_A/ET_B receptor blockade (Bosentan, 10 mg/kg) in the renal excretory function (REF), blood pressure (BPV) and heart rate (HRV) variability were investigated. BRD abolished the effect of L-NAME on REF in W, but did not alter this effect in SHR. The participation of endogenous endothelin in changes of REF following NOSI is diminished in SHR. In SHR renal nerves act with NO in the maintenance of plasma renin activity (PRA). The endogenous endothelins alone or together with NO and renal nerves do not play an essential role in the regulation of PRA in SHR. The hypertensive action of

NOS1 does not depend on renal nerves, but in SHR it is mediated by endogenous endothelins. Renal nerves and NO interacted in the regulation of BPV, HRV and baroreflex sensitivity in SHR. Renal nerves activity is important for formation of HRV and sympatho-vagal balance in SHR during NOS1 and ET_A/ET_B receptor blockade in SHR.

SCIENTIFIC PRESENTATIONS AND PUBLICATIONS:

- Girchev R., Markova P. and Vuchidolova V. *Renal effects of acute nitric oxide and ET(A)/ET(B) receptor inhibition in conscious spontaneously hypertensive rats*. Acta Physiol Hung. 93, 2006, No 1. 1, 61-70;
- Girchev R., Markova P. and Vuchidolova V. *Influence of renal denervation on renal effects of acute nitric oxide and ETA/ETB receptor inhibition in conscious normotensive rats*. J Physiol Pharmacol., 57, 2006, No 1, 17-27;
- Girchev R., Markova P. *Renal nerves participation in the effects of nitric oxide and ET(A)/ET(B) receptor inhibition in spontaneously hypertensive rats*. Physiol Res. 56, 2007, No 1, 25-35;
- Markova P., et al. *Effect of renal nerves and nitric oxide on plasma renin in spontaneously hypertensive rats*. Trakia Journal of Sciences, 4, 2006, No 3;
- Markova P., et al. *Role in endogenous endothelins in the regulation of plasma renin activity by nitric oxide and renal nerves in spontaneously hypertensive rats*. Approved for press in Acta Medica Bulgarica;
- Chakalov I., et. al. *Plasma renin activity after bilateral renal denervation and nitric oxide synthase inhibition in spontaneously hypertensive rats*. First Scientific Conference for Student and PhD, 10-12.11.2006, St. Zagora, Bulgaria;
- Markova P. *Inter-beat interval variability in spontaneous hypertensive rats after nitric oxide and endothelin A/B receptor inhibition*. 29th Balkan Medical Week, 28-30. 09. 2006, Varna, Bulgaria, 99-100;
- Chakalov I. *Urinary calcium, copper and phosphate excretion after bilateral renal denervation and nitric oxide synthase inhibition in spontaneously hypertensive rats*. Submitted for participation in VI International conference of medical sciences for students and young doctors, 10-13.05.2007, Sofia Bulgaria;

1.32. Contract No. 1/2007 – Medical University of Sofia

SCIENTIFIC DIRECTION IN ACCORDANCE WITH THE CLASSIFICATION ENCLOSED:
Pain. CNS. Neurosciences and Behavior. Pharmacology and Toxicology

TITLE OF THE RESEARCH PROJECT: Neuropathic allodynia and inflammatory hyperalgesia: role of sex hormones (17 β -estradiol и testosterone) and gender

FINANCIAL SUPPORT PERIOD: 2007

LEADING SCIENTIST: Prof. Mila Vasileva Vlaskovska, DSc

RESEARCH TEAM:

- Chief Assist. Prof. Slavina Kirilova Surcheva, PhD;
- Nikolay Svetoslavov Yanev, PhD student;

- Pavel Tonchev Kraevsky, PhD student;
- Milka Asparuhova Nashar;
- Assoc. Prof. Lachezar Surchev;
- Milko Milev, student;
- Ivaila Uzunova, student.

ORGANIZATION UNIT: Medical Faculty Sofia

RESULTS (abstract):

Adult Wistar rats (200-250g) castrated three weeks ago were used divided into following treatment groups: (1) gonadally intact males; (2) castrated males; (3) castrated, treated with testosterone (25 mg/kg in 5 s. c. injections through 20 days); (4) ovariectomized females; and (5) ovariectomized, 17- β -estradiol (0.5 mg/kg in 11 s. c. injections through 21 days) treated females. Chronic constriction injury (CCI) model of peripheral neuropathic pain was induced by loose ligation of the sciatic nerve. Inflammatory hyperalgesia was induced by intraplantar injection of 1% carrageenan. Paw edema was determined by plethysmometry. The nociceptive thresholds were determined by paw pressure (PP), hot plate (HP), plantar heat (PH), dynamic plantar (von Frey filaments) and incapacitance analgesia tests.

12-15 days following chronic CCI rats developed significant allodynia. No statistically significant differences in allodynia between genders were found. Paw withdrawal threshold (von Frey filaments) in castrated males decreased significantly comparing to gonadally intact males. Ovariectomized females were more sensitive to mechanical hyperalgesia (PPT) as compared to castrated males. Thermal hyperalgesia was more pronounced in ovariectomized ligated females. The myelin and axonal destruction are more heavily expressed in castrated males than in ovariectomized females. However, ovariectomized and estrogen treated females show greater changes than gonadally intact males. Results show that there are gender differences in the pain thresholds and morphological changes after CCI. Sex hormones modulated inflammatory reaction (paw edema) and hyperalgesia.

SCIENTIFIC PRESENTATIONS AND PUBLICATIONS:

- S. Surcheva, Surchev L., Nashar M., Milev M., Kasakov L., Vlaskovska M. *Sex differences in castrated male and female rats in neuropathic pain: behavioral and morphological studies*. Comptes rendus de l'Academie bulgare des Sciences, 9, 61, 2008;
- Milev M., Surchev N., Surcheva S., Vlaskovska M., Kasakov L. *The role of gender and gonadal hormones on pain sensitivity and analgesia in Wistar rats*. EFIC- European Pain School 2007. Certosa di Pontignano, 17-24.06.2007;
- Milev M., Nashar M., Takova V., Surchev N., Hubenova P., Laleva L. *Effects of estradiol on analgesic drugs actions in the chronic constriction injury model of neuropathic pain in female Wistar rats*. 7th International Congress of Medical Sciences, 8-11 May 2008, Sofia. Abstract book, p. 57;
- Nashar M., Surcheva S., Takova V., Kasakov L., Vlaskovska M. *Female/male differences and sex hormones modulation of neuropathic pain sensitivity*. Fourth national conference for the treatment of pain with international participation. Hissarya, Bulgaria, 19.06-21.06.2008;
- Surcheva S., Nashar M., Surchev N., Milev M., Kasakov L., Vlaskovska M. *Female/male differences and sex hormones modulation of drug induced analgesia in neuropathic pain*. Fourth national conference for the treatment of pain with international participation. Hissarya, Bulgaria, 19.06-21.06.2008;

- Surcheva S., Surchev L., Milev M., Yanev N., Kasakov L., Vlaskovska M. *Sex differences in castrated male and female rats in neuropathic pain: behaviour and morphological studies*. 4th national congress of neuroscience. Sofia, Bulgaria, 26-28.09.2008.

1.33. Contract No. 10/2006 – Medical University of Sofia

SCIENTIFIC DIRECTION IN ACCORDANCE WITH THE CLASSIFICATION ENCLOSED:
Infections. Microbiology

TITLE OF THE RESEARCH PROJECT: Molecular and genetic typing of extended spectrum beta-lactamases (ESBL) producing strains of the family Enterobacteriaceae, causing nosocomial outbreak in Queen Joanna University Hospital, Sofia

FINANCIAL SUPPORT PERIOD: 2006

LEADING SCIENTIST: Daniel Valentinov Yordanov, MD

RESEARCH TEAM:

- Rumjana Donkova Markovska, MD;
- Dobrinka Kirilova Ivanova, MD.

ORGANIZATION UNIT: Department of Microbiology, Medical University, Sofia, Bulgaria

RESULTS:

201 ESBL-producing clinical isolates: *K.pneumoniae* (96), *E.coli* (95) and *S.marcescens* (10) were investigated. The detection and molecular characterization of the ESBL-encoding genes of the SHV and CTX-M family were performed by PCR and PCR-RFLP. RAPD and ARDRA analysis were used to type a diversity of microorganisms.

Positive amplification of *bla_{SHV}* genes was observed for 60 tested isolates *K.pneumoniae*. PCR-RFLP analysis with *NheI* was showed point mutation at position 238 in all cases. PCR amplification with CTX-M-type specific primers was positive from 90 *E.coli*, 46 *K.pneumoniae* and 10 *S.marcescens*. PCR-RFLP analysis with *PstI* and *PvuII*, all CTX-M beta-lactamases were belonged to the CTX-M-1 cluster. From the representatives of this group only CTX-M-3 and CTX-M-15 were identified among selected strains by PCR-RFLP analysis with *Tsp45I*. 39 RAPD patterns were obtained for *K.pneumoniae*, 18 *E.coli* and 2 *S.marcescens*. Cases of clonal relatedness between strains from distinct wards were found. A total 136 clinical isolates were investigated by ARDRA with *AluI*. 8 ARDRA patterns were observed for *E.coli*, 26 *K.pneumoniae* and 1 *S.marcescens*.

Molecular analysis indicates that the dissemination of epidemic and endemic ESBLs-producing strains probably involved the simultaneous spread of several clones, although horizontal transfer of the resistance plasmids could also have played a role.

SCIENTIFIC PRESENTATION AND PUBLICATIONS:

- Ivanova D., Markovska R., Iordanov D., Mitov I. *Molecular epidemiology of extended-spectrum beta-lactamases-producing organisms of the family Enterobacteriaceae* in Sofia, Bulgaria. 17th ECCMID and 25th ICC, Munich, Germany, 31 March – 3 April 2007.

1.34. Contract No. 13/2006 – Medical University of Sofia

SCIENTIFIC DIRECTION IN ACCORDANCE WITH THE CLASSIFICATION ENCLOSED:
Infections. Microbiology

TITLE OF THE RESEARCH PROJECT: Genetic Investigations of virulence factors of clinical isolates *Moraxella catarrhalis*

FINANCIAL SUPPORT PERIOD: 2006

LEADING SCIENTIST: Rayna Tzvetanova Gergova, MD

RESEARCH TEAM:

- Assist. Prof., Rayna Tzvetanova Gergova, MD, Department of Microbiology, Med. University, Sofia;
- Vasela Vasileva Ouzunova, MD.

ORGANIZATION UNIT: Department of Microbiology, Medical University – Sofia, 2 Zdrave Str., 1431 Sofia

RESULTS:

The genes *omp B₂*, *omp CD*, *omp E*, which *M. catarrhalis* demonstrates in vivo, as outer membrane proteins (OMPs), were detected in 103 clinical isolates by PCR technology. The first group - 52 strains were isolated from patients with pulmonary infections. The second group – 41 isolates *M. catarrhalis* were from patients with otorhinolaryngological infections. The third group 10 strains were from healthy children. The strains with three factors in the first group were more than 60%, the prevailing virulence factors among this group were *omp B₂* and *omp E* approximately 70 %. The role of OMP B₂ is important to human serum resistance and enhances pulmonary clearance from the lung, such as inhibits iron acquisition from lactoferrin and transferrin, *omp E* is coding OMP E – major adhesin, which plays role in serum resistance and transport of fatty acids porin. The strains with three factors in the second group were near to 30%, the prevailing virulence factors among this studied group were *omp CD* and *omp E* – in 86% and 96%, respectively. Gene *omp CD* is coding adhesin, binds to middle ear mucin, linked with resistance to complement killing. The strains with three or two factors in the third group were no detected. The 40% of strains from healthy children, were no have virulence factors, in the 50% of them were determined *omp E*.

SCIENTIFIC PRESENTATIONS AND PUBLICATIONS:

- Mitov I., Gergova R., Ouzunova V., Markovska R. *Investigation of virulence factors and antibiotic resistance of moraxella catarrhalis*. Report at the 11th Congress of the Bulgarian Microbiologists 5-7 October 2006, Varna, Abstract book: MM12, p. 102-103.

1.35. Contract No. 23/2006 – Medical University of Sofia

SCIENTIFIC DIRECTION IN ACCORDANCE WITH THE CLASSIFICATION ENCLOSED:
Infections. Microbiology. Gastro-intestinal tract. New methods

TITLE OF THE RESEARCH PROJECT: Evaluation of *Helicobacter Pylori* infection in Bulgaria by detection of antibacterial resistance of the strains and virulence factors

FINANCIAL SUPPORT PERIOD: 2006

LEADING SCIENTIST: Assoc. Prof. Lyudmila Boyanova Georgieva, MD, PhD

RESEARCH TEAM:

- Rumiana Donkoba Markovska, MD, Department of Microbiology, Medical University of Sofia;
- Galina Milirova Gergova, MD, Department of Microbiology, Medical University of Sofia.

ORGANIZATION UNIT: Medical Faculty of Medical University of Sofia, Department of Microbiology, Dean's Office of the Medical Faculty, Medical University of Sofia., 2 Zdrave Str.; 1431 Sofia; Phone: +359 2 9172 730 (office); +359 2 843 14 04 (home); Mobile: +359 889 388 955

RESULTS:

Antibacterial resistance of 779 *H. pylori* strains and the prevalence of virulence-associated genes in 53 strains (by PCR) were evaluated. Resistance in untreated adults, untreated children and treated adults was: metronidazole 25, 16 and 48.4%, clarithromycin 17.8, 18.7 and 45.1%, amoxicillin 1, 0 and 1.1%, tetracycline 4.4, 2.7 and 13.3%, and ciprofloxacin 7.7, 6.8 and 18.2%. Overall resistance to amoxicillin (0.9%) and nitrofurantoin (1.3%) was rare. Single strains (0.4% of all strains) had triple resistance to amoxicillin, metronidazole and clarithromycin. Primary resistance rates in adults and children were comparable. Strains from >26% of treated adults had double resistance to metronidazole and clarithromycin. In 10 years, the primary clarithromycin resistance increased from 10% to 17.9%. Limited agar dilution method showed good results compared to the E test and agar dilution method. Modified disk-diffusion method exhibited good results for most antibacterial agents but suboptimal results for metronidazole. PCR detected mixed infections in 11.3% of the patients. Most strains (78.7%) were *cagA*-positive, almost all of them (97.9%) harboring *vacA* s1 allele. Type *babA2* strains were found in 1/3. Prevalence of *H. pylori* virulence-associated genes was not associated with severe diseases, sex and place of living of the patients or antibacterial resistance of strains. The most common (78.7%) genotype was *cagA*+/*vacA* s1a. In conclusion, susceptibility patterns of *H. pylori* are unpredictable. The increase in clarithromycin resistance and the presence of triple resistance is worried. Fluoroquinolones should be used with caution for *H. pylori* eradication. *H. pylori* strains with toxigenic genotypes are common in Bulgarian symptomatic patients.

SCIENTIFIC PRESENTATIONS AND PUBLICATIONS:

SCIENTIFIC PUBLICATIONS:

- Boyanova L. *Detection of Helicobacter pylori infection in symptomatic Bulgarian adults*. Clin. Microbiol. Infect. **13**, 2007; № 9, 908-914;
- Boyanova L., Lazarova E., Jelev C., Gergova G., Mitov I. *Helicobacter pylori and Helicobacter heilmannii in untreated Bulgarian children over a period of 10 years*. J Med Microbiol. 2007; **56**(Pt 8):1081-1085;
- Boyanova L., Nikolov R., Davidkov L., Kamburov V., Gergova G., Spassova Z., Lazarova E., Jelev C., Katsarov N., Mitov I., Krastev Z. *Antibacterial resistance and evolution of the resistance in Helicobacter pylori in adults and children*. Infectology, **XLIV** 2007 suppl. I, 44-46;
- Boyanova L., Lazarova E., Jelev C., Kumanova R., Gergova G., Ianeva P., Panteleeva E., Kovacheva U., Mitov I. *Factors associated with resistance in Helicobacter pylori from children, to antibacterial agents*. Pediatrics. 2006; **XLVI** (1): 31-33;
- Nikolov R., Deredjian S., Boyanova L. *Balloon dilatation of benign stenosis in upper gastrointestinal tract*. Bulgarian Hepatogastroenterology 2006; VIII (2): 3-13.

SCIENTIFIC PRESENTATIONS:

- Boyanova L. Nikolov R., Davidkov L., Kamburov V., Gergova G., Spassova Z., Lazarova E., Jelev C., Katsarov N., Mitov I., Krastev Z. *Antibacterial resistance and evolution of the*

resistance in Helicobacter pylori in adults and children. Oral presentation, V National Congress on Clinical Microbiology and Infectology of the Bulgarian Association of Microbiologists (with international participation). Plovdiv, 19-22 April 2007;

- Kamburov V., Boyanova L., Manova G., Tadjer Sh., Krastev Z. *Bleeding ulcer. Density of colonization and antibiotic susceptibility of Helicobacter pylori*. Poster. IX National congress of Gastroenterology. Sofia, 24-25 November 2006. Bulgarian Hepatogastroenterology 2006; VIII, (№ 2), 64;
- Kamburov V., Boyanova L., Manova G., Tadjer S., Krastev Z. *Helicobacter pylori infection in peptic ulcer bleeding- culture and rapid urease testing*. Poster No. 51. Pathogenesis and clinical Practice in Gastroenterology. Portoroz (Slovenia), June 15-16, 2007;
- Boyanova L., Nikolov R., Kamburov V., Gergova G., Spassova Z., et al. *Helicobacter pylori infection and antibacterial susceptibility in adults and children since 2003*. Poster. IX National Congress on gastroenterology. Sofia, 24-25 November 2006. Bulgarian Hepatogastroenterology 2006; VIII (2): 61.

1.36. Contract No. 11/2006 – Medical University of Sofia

SCIENTIFIC DIRECTION IN ACCORDANCE WITH THE CLASSIFICATION ENCLOSED:
Infections. Microbiology

TITLE OF THE RESEARCH PROJECT: Epidemiologic investigations of clinical significant strains *K. pneumoniae*, *E. coli*, producers of extended spectrum beta-lactamase (ESBL)

FINANCIAL SUPPORT PERIOD: 2006

LEADING SCIENTIST: Rumyana Donkova Markovska, MD, chief assistant Professor, Department of Microbiology

RESEARCH TEAM:

- Emma Edmond Keuleyan, MD, PhD, Ministry of the Interior, Medical Institute;
- Maria Georgieva Sredkova, MD, PhD, Medical University – Pleven;
- Shirin Jelalova Tete - Nikolova, MD, Ministry of the Interior, Medical Institute;
- Tomislav Kostyanov, MD.

ORGANIZATION UNIT: Chair of Microbiology, Medical Faculty, Medical University – Sofia

RESULTS (abstract):

As ESBL producers 16 new strains (9 *K. pneumoniae* и 7 *E.coli*) collected in a two months period XI-XII 2006 at University Hospital Pleven were confirmed. *K. pneumoniae* strains produced most probably CTX-M-3 ESBL (pI 8.6), and strains *E. coli* - CTX-M-15 (pI 8.8) and only one CTX-M-3. These beta-lactamases were transferable. The strains *E. coli*, CTX-M-15 producers from UH Pleven (2002-2003r) belonged 89% to one clone (distributed mainly in urology ward – 67% and SICU – 18%). The members of this clone were detected also in *E. coli*, collected in 2006.

The strains *K. pneumoniae* (CTX-M-3 like producers), isolated in 2006 from patients from neonatology unit – UH Pleven, belonged to two clones with very high percent of similarity. The thirteen strains *K. pneumoniae* (CTX-M-3 producers), isolated during 2002/2003 in UH – Stara Zagora consist 6 different ERIC profiles. Discriminatory ability of ARDRA method was compared to this of ERIC PCR

for *K. pneumoniae*, but for *E. coli* it was significantly lower. There were not detected AmpC producing *Enterobacteriaceae* and metallo beta-lactamase producing *Enterobacteriaceae*.

SCIENTIFIC PRESENTATIONS AND PUBLICATIONS:

- Марковска Р., Кьоляев Е., Средкова М., Иванова Д., Хаджиева Н., Рачкова К., Маркова Б., Драгижева Е., Савов Е., Хайдушка И., Schneider I., Bauernfeind A., Митов И. *Разпространение на широкоспектрни β -лактамази (ESBL) от CTX-M тип при клинични щамове от сем. Enterobacteriaceae в България. V национален конгрес по Клинична микробиология и инфектология на Българската асоциация на микробиолозите Пловдив, 19-22 април 2007.*

1.37. Contract No. 33/2007 – Medical University of Sofia

SCIENTIFIC DIRECTION IN ACCORDANCE WITH THE CLASSIFICATION ENCLOSED:
Infections. Microbiology

TITLE OF THE RESEARCH PROJECT: Molecular-genetic investigations on the virulence factors among clinically important strains of *Pseudomonas aeruginosa*

FINANCIAL SUPPORT PERIOD: 2007

LEADING SCIENTIST: Chief Assist. Prof. Tanya Vasileva Strateva, MD

RESEARCH TEAM:

- Chief Assist. Prof. Tanya Vasileva Strateva, MD; Department of Microbiology, Medical University of Sofia;
- Assoc. Prof. Boyka Kirilova Markova, MD, PhD; Department of Microbiology, Medical University of Sofia;
- Assist. Prof. Vessela Vaskova Ouzounova – Raykova, MD; Department of Microbiology, Medical University of Sofia;
- Gergana Petrova Stoyanova, MD, PhD student; Pediatric Clinic, Alexander University Hospital, Medical University of Sofia.

ORGANIZATION UNIT: Department of Microbiology; Medical University- Sofia, 2 Zdrave Street, 1431 Sofia

RESULTS (abstract):

The total number of 202 clinical strains of *P. aeruginosa* isolated from five large hospitals in Sofia during 2001-2007 was studied to determine the prevalence of different virulence factors (adhesins, invasins and cytotoxins) and to perform a comparative analysis of their incidence according to the patients' population, localization of infection and antimicrobial resistance of the strains. The frequency of virulence genes in all studied strains, including 160 problematic nosocomial and 42 cystic fibrosis (CF) isolates, was as follows: *algD* (encoding alginate) – 91.1%, *pilB* (type IV pili) – 23.8%, *nanI* (neuraminidase) – 21.3%, *plcH* (haemolytic phospholipase C) – 91.6%, *lasB* (LasB elastase) – 100%, *exoS* (exoenzyme S) – 62.4%, and *exoU* (exoenzyme U) – 30.2%. The prevalence of *nanI* was significantly higher in CF isolates (38.1%) than that in non-CF isolates (16.9%). The distribution of *pilB* (9.5%) and *plcH* (71.4%) among CF isolates was lower than in non-CF nosocomial strains (respectively, 26.9% and 96.9%). The dissemination of virulence genes varied according to the localization of nosocomial infections in non-CF patients. The detection of *pilB* among *P. aeruginosa* strains from blood

and urine (respectively, 75.0% and 35.5%) was significantly higher than that in lower respiratory tract infections (LRTIs) and upper respiratory tract infections (URTIs)-isolates (respectively, 12.5% and 11.1%). The expression of *exoU* was the biggest among the strains from wounds (46.2%) and LRTIs (40.0%) and it was significantly higher than that of isolates from urine (17.7%) and blood (12.5%). The relative proportion of multidrug-resistant (MDR) nosocomial strains of *P. aeruginosa* expressing a large number of virulence factors (≥ 5) (38.1%) was higher than the proportion of non-MDR isolates with a large number of virulence factors (17.6 %) – $P < 0.01$. Moreover, *pilB* and *exoU*, located in pathogenicity islands, as well as *nanI* among MDR *P. aeruginosa* were significantly more widespread than in non-MDR strains (respectively, 39.1% vs. 13.2%, 26.1% vs. 4.4%, and 40.2% vs. 17.7%).

In conclusion, the neuraminidase plays a key role in CF pulmonary disease evolution. Nonpilus adhesins such as the slime layer composed of alginate are the major virulence factors for attachment of *P. aeruginosa* to the respiratory epithelial cells in CF patients. Combined horizontal gene transfer and recombination of pathogenicity islands and mobile genetic elements containing antimicrobial resistance genes are the probable causes for selection of MDR *P. aeruginosa* strains with a large number of virulence factors.

SCIENTIFIC PRESENTATIONS AND PUBLICATIONS:

- Strateva T., et al. *Virulence factors and antimicrobial susceptibility of Pseudomonas aeruginosa isolates from cystic fibrosis patients*. Probl. Inf. Parasit. Dis.; vol. 35, 2007, № 2: 19-22;
- Strateva T., et al. P1304: *Prevalence of virulence genes among nosocomial and cystic fibrosis isolates of Pseudomonas aeruginosa from Bulgaria*. Clin. Microbiol. Infect.; 14, 18th ECCMID, Barcelona, Spain, 19-22 April 2008: S368;
- Petrova G., Perenovska P., Strateva T., Mitov I. *Sputum investigation in children with chronic pulmonary diseases*. International Journal on Immunorehabilitation. vol. 10, № 1, April 2008. Program and Proceedings of the World Asthma & COPD Forum, Dubai, UAE, April, 26-29, 2008: p. 46.

1.38. Contract No. 22/2007 – Medical University of Sofia

SCIENTIFIC DIRECTION IN ACCORDANCE WITH THE CLASSIFICATION ENCLOSED:
Infections. Microbiology. Gastro-intestinal tract. New methods

TITLE OF THE RESEARCH PROJECT: Evaluation of the risk factors and at-risk groups for antibacterial resistance and virulence of *Helicobacter Pylori* in Bulgaria

FINANCIAL SUPPORT PERIOD: 2007

LEADING SCIENTIST: Assoc. Prof. Lyudmila Boyanova Georgieva, MD, PhD

RESEARCH TEAM:

- Rumiana Donkoba Markovska, MD, PhD; Chief assistant Professor in the Department of Microbiology, MU – Sofia;
- Galina Milirova Gergova, MD, PhD; intern in the Department of Microbiology, MU – Sofia;
- Daniel Valentinov Yordanov, MD, Assistant Professor in the Department of Microbiology, MU – Sofia.

ORGANIZATION UNIT: Medical Faculty of Medical University of Sofia, Department of Microbiology, Dean's Office of the Medical Faculty, Medical University of Sofia; 2 Zdrave Str.; 1431 Sofia; Phone: +359 2 9172 730 (office); +359 2 843 14 04 (home); GSM: +359 889 388 955

RESULTS (abstract):

Rates of primary antibacterial resistance of *H. pylori* were evaluated in 253 patients with gastroduodenal diseases who filled the required questionnaires. Resistance to all 5 antibacterial agents evaluated was detected. The obtained results suggested the following groups at risk so far, for primary *H. pylori* resistance: living in Sofia versus other places as a risk factor for double resistance to metronidazole and clarithromycin; birthplace in Sofia versus the villages as a risk factor for metronidazole resistance; birthplace in Sofia versus other places as a risk factor for double resistance to metronidazole and clarithromycin and profession entailed intellectual character versus that of physical work as a risk factor for ciprofloxacin resistance. *H. pylori* resistance in our country, likewise in some other countries worldwide, is less predictable. Till now the PCR obtained results demonstrated a common prevalence (82% of 51 patients) of the more virulent allele *iceA1*. The *iceA1*⁺ allele was often (89.5%) associated with another virulence factor of *H. pylori*, *cagA*, suggesting that the toxigenic and virulent genotypes are common in our country. PCR-RFLP evaluation on the mechanisms of clarithromycin resistance showed a common (in 8 of 9 strains) prevalence of A2142G mutation, but more strains should be evaluated because of the differences in the prevalence between the present work and other studies. Neither A2143G nor A2142C mutations were detected. The gene *oipA* was found in all 9 strains evaluated. Involvement of more strains and gene sequencing are required to determine the *oipA* functional status.

SCIENTIFIC PRESENTATIONS AND PUBLICATIONS:

SCIENTIFIC PUBLICATIONS:

- Boyanova L., Gergova G., Nikolov R., Davidkov L., Kamburov V., Jeleв C., Mitov I. *Prevalence and evolution of Helicobacter pylori resistance to 6 antibacterial agents over 12 years and correlation between susceptibility testing methods*. Diagn Microbiol Infect Dis. 2008; **60** (4): 409-415;
- Boyanova L., Gergova G., Jeleв C., Lazarova E., Panteleeva E., Yaneva P., Mitov I. *Case reports of Helicobacter pylori infection associated with multi-drug resistant strains in children*. Probl Infect Parasit Dis, 2008 (in press).

SCIENTIFIC PRESENTATIONS:

- Kamburov V., Boyanova L., Tadjер M., Manova G., Tadjер S., Krastev Z. *Helicobacter pylori and ulcer bleeding - does contents matter?* 15th United European Gastroenterology Week (UEGW), 27-31 October 2007, Paris, France. Gut 2007; 39 (Suppl I) A97.

1.39. Contract No. 15/2007 – Medical University of Sofia

SCIENTIFIC DIRECTION IN ACCORDANCE WITH THE CLASSIFICATION ENCLOSED:
Infections. Microbiology

TITLE OF THE RESEARCH PROJECT: Molecular-genetic investigation of clinically significant *K.pneumoniae* и *E.coli*, extended spectrum beta-lactamase (ESBL); producers; characterization of the location of *bla*_{CTX-M}

FINANCIAL SUPPORT PERIOD: 2007

LEADING SCIENTIST: Chief Assist. Prof. Rumyana Donkova Markovska, MD, Department of Microbiology

RESEARCH TEAM:

- Assoc. Prof. Emma Edmond Keuleyan, MD, PhD, Ministry of the Interior, Medical Institute;
- Boyka Markova, MD, PhD, Alexandrovska Hospital;
- Assist. Prof. Daniel Jordanov, MD, Department of Microbiology, MU – Sofia;
- Assist. Prof. Tomislav Kostyanov, MD, Department of Microbiology, MU – Sofia.

ORGANIZATION UNIT: Department of Microbiology, Medical Faculty, Medical University – Sofia

RESULTS (abstract):

As ESBL producers were confirmed 40 new strains (12 *K. pneumoniae* and 28 *E. coli*) from 42 collected for the period January – April 2008 in Medical Institute, Ministry of the Interior. The strains *K. pneumoniae* produced CTX-M-15 (pI 8.6), CTX-M-3 and one strain SHV-12, the strains *E. coli* - CTX-M-15 (pI 8.8) and per one - CTX-M-3 and SHV-12. The determinants of these beta-lactamases transfer by conjugation. The genes, coding CTX-M-3 transferred with more frequency. The strain *E. coli* from Medical Institute – Ministry of the Interior belonged to the two main clons CTX-M-15 producers. Representatives from the one clone were determined among *E. coli*, collected during 2003 r in this center. The strains *K. pneumoniae* (CTX-M-15 and CTX-M-3 producers) showed the presence of big number clones. Plasmids, carrying genes, coding CTX-M-3 enzymes showed identical PstI profil. The data show possibility for transposon localization and distribution of *bla*_{CTX-M-15} and plasmidic of *bla*_{CTX-M-3} mainly. AmpC producing *Enterobacteriaceae* and metallo beta-lactamase producing *Enterobacteriaceae* was not detected.

SCIENTIFIC PRESENTATIONS AND PUBLICATIONS:

- Markovska R., Schneider I., Keuleyan E., Sredkova M., Ivanova D., Markova B., Lazarova G., Dragijeva E., Savov E., Haydouchka I., Hadjieva N., Setchanova L., Mitov I., Bauernfeind A. *Extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae in Bulgarian hospitals*. Microb Drug Resist. June 2008; 14(2):119-28.

1.40. Contract No. 9/2007 – Medical University of Sofia

SCIENTIFIC DIRECTION IN ACCORDANCE WITH THE CLASSIFICATION ENCLOSED:
Pediatric dentistry and Biochemistry

TITLE OF THE RESEARCH PROJECT: Isolation, Characterization and Analysis of the Molecular Mechanisms of Differentiation of the Mesenchymal dental Pulp Cells, Induced with Growth Factors

FINANCIAL SUPPORT PERIOD: 2007

LEADING SCIENTIST: Assoc. Prof. Milena Dimitrova Peneva, PhD

RESEARCH TEAM:

- Prof. Vanyo Mitev, MD, PhD, DSc;
- Nikolaj Ishketiev.

ORGANIZATION UNIT: Faculty of Dental medicine

RESULTS (abstract):

The pulpo-dentinal complex has protective qualities safeguarding the dental pulp from progressive inflammations and traumatic lesions. This effect is achieved through the formation of a dentine-like structure made-up of cells capable of additionally differentiating. It is supposed that these are multipotent stem cells. The isolation and proving the existence of such cells is of crucial importance for regenerative medicine.

The aim of this project was to isolate primary structures of mesenchymal stem cells from the pulp of temporary teeth. Thus we proved the presence and characterising as well as determining the impact of growth factors TGF- β 2 and BMP-2 on the model system studied.

The isolation of primary cells from the pulp of temporary teeth to be physiologically replaced was carried out. Immune-fluorescence, analysis of the cell proliferation and a vitality test (MTT) were conducted too. The impact of BMP-2 (Bone Morphogenic Protein-2) and TGF- β 2 (Transforming Growth Factor- β 2) on the isolated and cultivated colonies of stem cells was determined.

The accomplished project succeeded in isolating stem cell from the pulp of exfoliated temporary teeth. In norm such cells do not manifest proliferation capacity. Stimulated with the help of growth factors, the cells revealed a clear potential for proliferation, though and later became capable of multipotent differentiation.

1.41. Contract No. 33/2006 – Medical University of Sofia

SCIENTIFIC DIRECTION IN ACCORDANCE WITH THE CLASSIFICATION ENCLOSED:

Experimental dentistry

TITLE OF THE RESEARCH PROJECT: Thermic and medico-biological investigations (*in vivo*) of materials used for provisional fixed prosthetics

FINANCIAL SUPPORT PERIOD: 2006

LEADING SCIENTIST: Assoc. Prof. Dr Mariana Dimova, PhD, DDS

RESEARCH TEAM:

- Prof. Todor Peev Georgiev, DMD, Medical University, Department of Dentistry Sofia, Chair of Prosthetic Dentistry;
- Prof. Elena Ioakimova Djulgerova, Professor, DMD, Medical University, Pensioner;
- Prof. Ivan Borisov Ivanov, Chair of Veterinary Surgery, Tracian University – Stara Zagora;
- Prof. Vasil Kostadinov Atanasov, Chair of Biology, section of Biochemistry, Agrarian Faculty – Stara Zagora;
- Assoc. Prof. Dimitar Savov Dimitrov, PhD, Chair of Veterinary Anatomy, Histology and Embriology, Tracian University – Stara Zagora;
- Assist. Prof. Tsvetan Minchev Chaprazov, Chair of Veterinary Surgery, Tracian University – Stara Zagora.

ORGANIZATION UNIT: Medical University, Department of Dentistry – Sofia

RESULTS:

The polymerization temperatures of 4 materials for provisional restorations were examined *in vivo* in a circumstance of influence of anesthetic with vasoconstrictive effect which allows to be studied

the range in which the pulp is under the effect of the releasing heat with a certain prevention from hyperemia and hemorrhage.

The results showed that there is a risk from pulp hyperemia in handling with the material *Structur 2 SC/QM* (Voco) and a danger of pulp necrosis with materials *Tempofit*[®] (Detax) and *Luxatemp*[®] - *Automix plus* (DMG) if the recommendations of the producer for intraoral time are not followed.

The material *Jet Tooth Shade* (Lang Dental) could cause temperature injuries only if the working protocol is neglected and the cooling procedures are not implemented.

The used odontotropic substances KNO₃, ZnCl₂ and calcium phosphates do respond to the existing data in literature (10). The concentrations of ZnCl₂ и KNO₃ appeared to be very high and could not be recommended.

Calcium phosphate precipitates with a nanometric structure should be considered as a first experiment of the next research series to create contemporary biomineralizing medicines which respond to the nowadays tendencies for remineralizing, reconstruction and obturation of dentinal tubules.

1.42. Contract No. 32/2007 – Medical University of Sofia

SCIENTIFIC DIRECTION IN ACCORDANCE WITH THE CLASSIFICATION ENCLOSED:
Pharmaceutical Chemistry

TITLE OF THE RESEARCH PROJECT: Studying patent status of the newly developed statins and adaptation of the HPLC method for quality control of active substances

FINANCIAL SUPPORT PERIOD: 2007

LEADING SCIENTIST: Assoc. Prof. Plamen Todorov Peikov, PhD

RESEARCH TEAM:

- Prof. Guenka Ivanova Petrova, DSc;
- Assoc. Prof. Plamen Todorov Peikov, PhD;
- Assoc. Prof. Danka Petrova Obreshkova, PhD;
- Chief Assist. Prof. Ivanka Petkova Pencheva, PhD;
- Senior Assist. Prof. Manoela Metodieva Manova.

ORGANIZATION UNIT: Faculty of Pharmacy, Department of Pharmaceutical chemistry, Medical University – Sofia

RESULTS (abstract):

Statins are hypolipidemic medicines which usage is permanently increasing during the latest years. It is important to ensure stability of their substances for the regulatory purposes because it influences the safety profile of the products. Validation of the analytical methods is important for the generic pharmaceutical industry for the quality control purposes and manufacturing accuracy.

Purpose: The purpose of the current study was to analyze the patent status of 5 INN statines (atorvastatin, pravastatin, lovastatin, simvastatin, rosuvastatin) and patent activity of the pharmaceutical producers. Based on the patent status we aim to adapt and validate the pharmacopoeia analytical method of simvastatin for being suitable to the identification and assay the other statines and their hydrololysis products.

Methods: The patents search was performed and systematization of all available patents was made following the IPC class, INN, territorial protection. It had been used HPLC method for identification and determination of assays and related substances with modifying elements - changed mobile phase and column.

Results: It was systematized 71 patents from 7 IPC classes for 5 INN. 18 patents refer to atorvastatin, 13 to fluvastatin, 11 to pravastatin, 6 for simvastatin, and 23 for rosuvastatin. The relative share of the patents from IPC class A61 P prevails, followed by patents for main active substances. The patent activity rose at the end of expiring of the protection period.

Two factors of the chemical stability were studied: pH and time as well as the hydrolysis process in acid and alkaline media. In the studied conditions for simvastatin the product of hydrolysis was found to be pravastatin, which corresponds to its vivo biotransformation to beta-hydroxy acid. The concentration of remainder is found to decrease exponentially at pH 7.0 for simvastatin and pH 9.0 for Lovastatin. In strong acid media Simvastatin is hydrolyzed within the first 60 min in contrast to the longer Lovastatin hydrolysis. The use of HPLC for simvastatin and lovastatin in vitro analysis permits simultaneously determination of both substances as mixture without preliminary separation. The HPLC is highly sensitive and selective method for hypolipidemic drugs quality control.

Conclusions: There is a relation between the patent activity, market size and therapeutic effect of the studied medicines. The validated method performed in this study allows obtaining adequate pharmacokinetic information for the in vitro behavior of simvastatin and lovastatin as well as the information for the quality content of the simvastatin and lovastatin and their probable related substances during the in vitro transformation.

PUBLICATIONS:

- Pencheva I., Manova M., Peikov P., Petrova G. *Quality control of Simvastatin and Lovastatin – validation of HPLC method for studying stability*. Acta Pharmaceutica, Submitted for publication.

1.43. Contract No. 17/2006 – Medical University of Sofia

SCIENTIFIC DIRECTION IN ACCORDANCE WITH THE CLASSIFICATION ENCLOSED:
Pharmacognosy and Botany

TITLE OF THE RESEARCH PROJECT: HPLC analysis of phenolic compounds from *Hypericum annulatum* Moris

FINANCIAL SUPPORT PERIOD: 2006

LEADING SCIENTIST: Assoc. Prof. Gerassim M. Kitanov, PhD

RESEARCH TEAM:

- Chief Assist. Prof. Paraskev T. Nedialkov, PhD
- Chief Assist. Prof. Reneta T. Gevrenova
- Pharm. Dimitrina Zh. Zheleva – Dimitrova

ORGANIZATION UNIT: Faculty of Pharmacy, Medical University of Sofia, 2 Dunav Str., 1000 Sofia, Bulgaria

RESULTS:

A HPLC method for analysis of the benzophenones hypericophenonoside, neoannulatophenonoside, annulatophenonoside, annulatophenone, acetylannulatophenonoside, and the xanthone derivative gentisein in aerial parts, leaves, flowers, and stems of *Hypericum annulatum* Moris was developed. Extraction of samples with methanol by magnetic stirring at room temperature allowed a good recovery of analytes (from 90.70% for gentisein to 103.81% for annulatophenonoside) and the precision of the entire procedure was <6.05%. The subsequent HPLC separation and quantification was achieved by using a Hypersil ODS C18 column and UV detection at 290 nm. The mobile phase comprised methanol and 20 mM potassium dihydrogen phosphate (adjusted to a pH of 3.19 with *o*-phosphoric acid), and a gradient elution mode was applied. The detection limits were 0.03, 0.02 and 0.001 µg/ml for hypericophenonoside, acetylannulatophenonoside and gentisein, respectively. The total amount of the phenolic compounds assayed ranged from 10.92 mg/g in stems to 82.86 mg/g in leaves. Hypericophenonoside was the dominant benzophenone present in the majority of the plant samples, being presented in amounts between 7.54 ± 0.25 mg/g in stems and 64.22 ± 2.44 mg/g in leaves. Hypericophenonoside accounted for up to 77.50% of the components found in the leaves. In contrast to the leaves, flowers showed a tendency towards higher contents of gentisein (9.35 ± 0.07 mg/g) and neoannulatophenonoside (4.72 ± 0.04 mg/g) than the other parts assayed.

SCIENTIFIC PRESENTATIONS AND PUBLICATIONS:

- Zheleva – Dimitrova, *et al.* Simultaneous determination of benzophenones and gentisein in *Hypericum annulatum* Moris by high-performance liquid chromatography. *Phytochem. Anal.*, 2007 – (*in press*).

1.44. Contract No. 29/2006 – Medical University of Sofia

SCIENTIFIC DIRECTION IN ACCORDANCE WITH THE CLASSIFICATION ENCLOSED:
Pharmacognosy and Botany

TITLE OF THE RESEARCH PROJECT: Biotechnological and Phytochemical investigation of Bulgarian endemic species *Linum. tauricum* Willd. *ssp. linearifolium*

FINANCIAL SUPPORT PERIOD: 2006

LEADING SCIENTIST: Assoc. Prof. Iliana Ionkova, MD

RESEARCH TEAM:

- Chief Assist. Professor Stefan Tzvetkov Ninov;
- Nikolai Petkov Vasilev, PhD in progress;
- Iskra Antonova Antonova, biologist.

ORGANIZATION UNIT: Faculty of Pharmacy, Department of Pharmacognosy and botany

RESULTS:

A phytochemical investigation of *Linum tauricum* *ssp. linearifolium* (Linaceae) led to the identification of podophyllotoxin, 6-methoxypodophyllotoxin, and justicidin B and trace of β-peltatin-A-methylether.

Since PTOX is the preferred precursor for the semi-synthesis of anti-cancer drugs like etoposide we established several callus and suspension cultures from single sterile seedlings and checked for the occurrence of lignans. PTOX and MPTOX were identified in the cultures. The both compounds, isolated for the first time from the *in vitro* cultures of this plant were identified by HPLC, UV and LC-MS. The

antiproliferative action of the extracts was tested against malignant cell lines (the chronic myeloid leukemia – derived cell lines K-562 and LAMA-84, the Hodgkin lymphoma-derived HD-MY-Z and the human urinary bladder carcinoma-derived EJ cells) with etoposide as a positive control. The extract from *L. tauricum* ssp. *linearifolium* showed a moderate cytotoxicity to all tested cell lines with IC₅₀ in the range from 0,031 to 0,912 µg/ml.

SCIENTIFIC PRESENTATIONS AND PUBLICATIONS:

Publications

- Ionkova I., Antonova I., Momekov G., Fuss E. (2007). *Cytotoxic activity of extracts from Bulgarian Linum species*. Pharmacognosy Magazine, in press

Scientific presentations

- Ionkova I., Fuss E. (2007). *Lignans from Linum tauricum ssp. linearifolium and their cytotoxic activity*. Phytopharm 2007, Leiden Holland, 27-30 June, 2007

1.45. Contract No. 31/2007 – Medical University of Sofia

SCIENTIFIC DIRECTION IN ACCORDANCE WITH THE CLASSIFICATION ENCLOSED:
Pharmacognosy and Botany

TITLE OF THE RESEARCH PROJECT: Phytochemical investigation of *Hypericum elegans* Stephan ex Willd, *Guttiferae*

FINANCIAL SUPPORT PERIOD: 2007

LEADING SCIENTIST: Assoc. Prof. Gerassim M. Kitanov, PhD

RESEARCH TEAM:

- Chief Assist. Prof. Paraskev T. Nedialkov, PhD;
- Assist. Prof. Dimitrina Zh. Zheleva – Dimitrova.

ORGANIZATION UNIT: Faculty of Pharmacy, Medical University of Sofia, 2 Dunav Str., 1000 Sofia, Bulgaria

RESULTS (abstract)

Hypericum elegans Stephan ex Willd is a herbaceous plant, growing on the Balkan Peninsula Mala Asia, East and Middle Europe. Previous studies of the plant revealed the presence of the naphthodianthrone hypericin and pseudohypericin, flavonol O-glucoside quercitrin [3] and the xanthone C-glucosides mangiferin and isomangiferin. Elegaphenonoside, a new benzophenone O-rhamnoside together with two known benzophenone O-glycosides namely hypericophenonoside and neoannulatophenonoside were isolated from the aerial parts of *Hypericum elegans*. In addition, the presence of kaemferol, quercetin, isoquercitrin, norathyriol, I-3, II-8-biapigenin, quercitrin, hyperoside and rutin was established in this plant. The structure of the new compound was established as 3',5',6-trihydroxy-4-methoxybenzophenone-2-O- α -L-rhamnopyranoside by IR-, UV-spectroscopy, MS-spectrometry, acid hydrolysis, TLC, ¹³C- and ¹H-NMR, DEPT₁₃₅, ¹H-¹H- COSY, ¹³C-¹H-HETCOR – techniques.

SCIENTIFIC PRESENTATIONS AND PUBLICATIONS:

- Zheleva-Dimitrova D. *Phenolic compounds from Hypericum L. species (Guttiferae)*. Dissertation. Sofia, 2008;

- Nedialkov P., et al. *Benzophenone O-glycosides from Hypericum elegans*. Nat. Prod. Res. (submitted).
- Zheleva-Dimitrova D., et al. *Benzophenone O-glycosides from Hypericum elegans*. 5th Conference on Medicinal and Aromatic Plants of Southeast European Countries. Brno, Czech Republic, 2-5 September, 2008.

1.46. Contract No. 37/2007 – Medical University of Sofia

SCIENTIFIC DIRECTION IN ACCORDANCE WITH THE CLASSIFICATION ENCLOSED:

Pharmacognosy and Botany

TITLE OF THE RESEARCH PROJECT: Investigation of different strains of *Agrobacterium rhizogenes* on induction of genetical transformation in vitro in medicinal plants and influence of on the production of biologically active substances

FINANCIAL SUPPORT PERIOD: 2007

LEADING SCIENTIST: Asoc. Prof. Iliana Ionkova, MD

RESEARCH TEAM:

- Assoc. Prof. Iliana Ilieva Ionkova, MD;
- Chief Assist. Prof. Stefan Zvetkov Ninov;
- Biologist Iskra Antonova Antonova, specialist;
- Diljana Boikova Boicheva;
- Nikolai Alekov Dospataliev;
- Anio Panajotova Andreeva;
- Pavlin Mitkov Petkov;
- Stanislava Damjanova Krunjalova.

ORGANIZATION UNIT: Faculty of Pharmacy, Department of Pharmacognosy and botany

RESULTS (abstract):

Hairy root cultures were induced from leaf explants of *Linum tauricum* ssp. *tauricum* by infection with *Agrobacterium rhizogenes*. Different bacterial strains of *Agrobacterium rhizogenes* - TR 105 and ATCC 15834 were evaluated for induction of transformed hairy roots in *Linum tauricum* ssp. *tauricum*, *Linum leonii*, *Linum narbonense*. These different strains varied in their virulence for induction of hairy roots in this species. Acetosyringon in cultivation medium was used to increase of frequency of hairy root induction. Growth kinetics of transgenic roots indicated a similar pattern of growth, with maximum growth occurring between 17 and 20 days. The transformed nature of tissue was confirmed by the production of opines. The lignans production of different clones was found to be growth-related. The cultures of *Linum tauricum* ssp. *tauricum* produced of to 2.6% of the lignan 4'-demethyl-6-methoxypodophyllotoxin (4'-DM-MPTOX) and to 3.5% of the lignan 6-methoxypodophyllotoxin (6MPTOX) on a dry weight basis, which was 10 to 12 times higher than in *Linum tauricum* ssp. *tauricum* cell suspensions. Transformed cultures showed significant differences in lignan content. The highest amount of 4'-DM-MPTOX and MPTOX was found in transformed line induced by strain ATCC 15834. Rapidly growing root lines were selected to increase the efficiency of the lignans production.

SCIENTIFIC PRESENTATIONS AND PUBLICATIONS:

PUBLICATIONS:

- Ionkova I., Fuss E. (2008). *Influence of different strains of Agrobacterium rhizogenes on induction of hairy roots and lignan production in Linum tauricum ssp. tauricum*, Pharmacognosy Magazin (submitted).

1.47. Contract No. 18/2007 – Medical University of Sofia

SCIENTIFIC DIRECTION IN ACCORDANCE WITH THE CLASSIFICATION ENCLOSED:
Pharmacognosy and Botany. Pharmacology and Toxicology. BAS and Drugs

TITLE OF THE RESEARCH PROJECT: Phytochemical and pharmacological investigation of *Astragalus hamosus* L. (fabaceae)

FINANCIAL SUPPORT PERIOD: 2007

LEADING SCIENTIST: Prof. Stefan Dimitrov Nikolov, DSc

RESEARCH TEAM:

- Chief Assist. Prof. Ilina Nikolaeva Krasteva, PhD; Department of Pharmacognosy, Faculty of Pharmacy;
- Chief Assist. Prof. Spiro Mihailov Konstantinov, PhD; Department of Pharmacology and toxicology, Faculty of Pharmacy;
- Senior Assist. Prof. Georgi Tsvetkov Momekov, Department of Pharmacology and toxicology, Faculty of Pharmacy;
- Teodora Nikolaeva Atanassova, clinical laboratory assistant; Department of Pharmacology and toxicology, Faculty of Pharmacy.

ORGANIZATION UNIT: Department of Pharmacognosy, Faculty of Pharmacy

RESULTS (abstract):

The phytochemical study of the ethyl acetate and butanol extracts from the aerial parts of *A. hamosus* led to the isolation of four compounds: two flavonoids, one phenolic compound and mixture of two saponins. One of the isolated flavonoid was identified as 7-O-methyl-kaempferol 4'- β -D-galactopyranoside (rhamnocitrin 4'- β -D-galactopyranoside). The structure of the other flavonoid was partially determined as rhamnocitrin 3-O-L-rhamnosyl-O-D-glucopyranoside.

The antiproliferative effects of a flavonol glycoside rhamnocitrin 4'- β -D-galactopyranoside and mixture of two saponins were tested in a panel of human tumor cell lines, using the MTT-dye reduction assay. The saponin mixture caused concentration-dependent inhibition of malignant cell proliferation, while the flavonoid exerted only marginal effects. These data were corroborated by an ELISA test to assess the characteristic for apoptosis DNA-fragmentation after treatment with the tested compounds. At equipotent concentrations the saponin mixture was found to be superior inducer of apoptosis as compared to the flavonoid.

The cytoprotective effects of this flavonoid were tested in models of gentamicin and cisplatin-induced cytotoxicity in human renal cells 293T, using the MTT-dye reduction assay. The results obtained indicate that the compound significantly ameliorated the detrimental effects of the two established nephrotoxins upon the renal cell line 293T after 72 h incubation.

SCIENTIFIC PRESENTATIONS AND PUBLICATIONS:

- Nikolov S., et al. *Exploitation of the Bulgarian flora's biodiversity as a source of immunomodulatory and/or antineoplastic agents: current challenges and perspectives*. Biotechnology & Biotechnological Equipment, 21, 2007, 4, 471-477;
- Krasteva I., et al. *Antiproliferative effects of a flavonoid and saponins from Astragalus hamosus against human tumor cell lines*. Pharmacognosy Magazine, 2008 – submitted;
- Krasteva I., et al. *Cytoprotective effects of a new flavonoid from Astragalus hamosus. Fourth Congress of Pharmacy of Macedonia with International Participation*. Ohrid-Macedonia, September 26-30, 2007. Macedonian Pharmaceutical Bulletin, Vol. 53, 1-2, p. 288.

1.48. Agreement No. 3/2006 to Contract No. 23/2005 – Medical University of Sofia

SCIENTIFIC DIRECTION IN ACCORDANCE WITH THE CLASSIFICATION ENCLOSED:
Drug Technology

TITLE OF THE RESEARCH PROJECT: Preparation and characterization of temperature-sensitive poly(N-isopropylacryl amide)-co-poly(ethylene oxide) nanoparticles loaded with indomethacin

FINANCIAL SUPPORT PERIOD: 2006

LEADING SCIENTIST: Victoria Iskrova Michailova, PhD

RESEARCH TEAM:

- Senior Assist. Professor Ljubomir Jechkov Ivanov;
- Maritza Konstantinova Radulova, specialist.

ORGANIZATION UNIT: Faculty of Pharmacy, Department of Pharmaceutical Technology and Biopharmacy

RESULTS:

A series of thermally responsive graft copolymers nanoparticles comprising a poly(N-isopropylacrylamide) (PNIPA) backbone and poly(ethylene oxide) (PEO) side chains were investigated as drug delivery systems for indomethacin (IMC). The content of the PEO grafts, which molecular weight was 2000, varied in the range of 0.3 - 2.5 mol%. It is well known that PNIPA-g-PEO graft copolymers form core-shell nanoparticles above their phase transition temperature (T_{tr}). But we found out that IMC loaded nanoparticles can be efficiently prepared at temperatures below the T_{tr} of the graft copolymers. In the temperature range from 5 to 22°C high loading efficiency was achieved by applying the dialysis and nanoprecipitation methods. FTIR-IR spectra of the drug-loaded nanoparticles presented evidence for the occurrence of substantial interactions between IMC and the graft copolymer. We believe that the IMC-induced nanoparticle formation originates from hydrogen bonding and hydrophobic interactions. SEM studies showed that the IMC-loaded nanoparticles were spherical and their sizes were in the nanometer range. Ethanol appeared to be the best solvent for preparation of small size IMC-loaded nanoparticles (50-80nm). Indomethacin release from the nanoparticles in pH 6.2 and 7.4 phosphate buffer solutions was found to be temperature and pH dependent. A steady release without a burst effect continued over a 24-h period. The low cytotoxic potential of PNIPA-g-PEO copolymer in HEK-293 T human kidney cells was confirmed in vitro over 72-h period.

SCIENTIFIC PRESENTATIONS AND PUBLICATIONS:

- Michailova V., Iliev P., Berlinova I., Titeva S., Ivanov L., Buyukliev R., Momekov G. *Indomethacin-loaded thermally-responsive nanoparticles. Preparation and characterization.* Pharmaceutical Science World Congress, Amsterdam, 22-25 April 2007.
- Titeva S., Michailova V., Ivanov L., Momekov G., Buyukliev R., Iliev P., Berlinova I. *Indomethacin-loaded thermally-responsive nanoparticles.* Drug release behavior. Pharmaceutical Science World Congress, Amsterdam, 22-25 April 2007.

1.49. Contract No. 24/2007 – Medical University of Sofia

SCIENTIFIC DIRECTION IN ACCORDANCE WITH THE CLASSIFICATION ENCLOSED:
Drug Technology

TITLE OF THE RESEARCH PROJECT: Preparation of long-circulating liposomal carriers for anticancer drugs. Physicochemical characterization and pharmacokinetics

FINANCIAL SUPPORT PERIOD: 2007

LEADING SCIENTIST: Assoc. Prof. Nikolay Lambov, PhD

RESEARCH TEAM:

- Assoc. Prof. Nikolay Lambov, PhD, Department of Pharmaceutical technology and biopharmaceutics, Faculty of Pharmacy;
- Senior Assist. Prof. Denitsa Momekova, Department of Pharmaceutical technology and biopharmaceutics, Faculty of Pharmacy;
- Chief Asist. Prof. Georgi Momekov, PhD, Department of Pharmacology and toxicology, Faculty of Pharmacy;
- Assoc. Prof. Stanislav Rangelov, PhD, Institute of polymers, BAS.

ORGANIZATION UNIT: Faculty of Pharmacy, Medical University-Sofia

RESULTS (abstract):

The present study was aimed at evaluating the possibilities to confer steric stabilization and conversely to ensure long-circulation of conventional and pH-sensitive liposomes by grafting their membranes with ether-linked copolymers bearing short blocks of lipid mimetic units, namely: DDP(EO)₅₂, DDP(EO)₅₂, (DDGG)₂(EO)₁₁₅, (DDGG)₄(EO)₁₁₄ (DDP-didodecylpropanol; DDGG-didodecylglycidylglycerol; EO-ethyleneoxyde). Liposomal formulations based on DSPC:CHOL, DPPC:CHOL and DOPE:CHEMs, with or without incorporation of the tested copolymers (at 2.5-10 mol%) were prepared using a modification of the lipid film hydration method with successive cycles of extrusion through 100 nm polycarbonate filters. The size of the liposomes yielded was within 120-170 nm with little effect of the grafted copolymers, and these favorable for systemic delivery and drug targeting dimensions were conserved at the physiological 37°C. All tested preparations were of uniform size with indices of polydispersity < 0.1, indicating homogenous populations of particles. The cryo-TEM investigation of the liposomes showed that they were predominantly well-separated unilamellar vesicles and generally the grafted copolymers afforded steric stabilization without compromising the integrity of membranes at levels up to 7.5 mol % and in some occasions up to 10 mol%. As evidenced by series of calcein or carboxyfluorescein leakage experiments the incorporation of tested copolymers did not compromise the reservoir function of the liposomes. The grafted pH-sensitive DOPE:CHEMs liposomes retained their specific ability to destabilize and release their cargo in acidic media. Moreover the sterically stabilized DOPE:CHEMs preparation proved to be far more stable at neutral pH in the presence of human

plasma as compared to the plain pH-sensitive liposomes. Fluorescent microscopic investigation of the cellular interactions of calcein-loaded liposomes showed that their abilities to adhere to cells (in case of DPPC and DSPC vesicles) or internalize in MGH-U1 carcinoma cells (in case of DOPE:CHEMs) liposomes were not compromised by the presence of steric polymer coating. The copolymers were tested for biocompatibility using a battery of *in vitro* assays. While the analogues (DDGG)₂(EO)₁₁₅, (DDGG)₄(EO)₁₁₄ (free or grafted in DSPC or DPPC liposomes) showed safety profile equivalent of that of the conventional PEG-lipid DSPE-PEG2000, being devoid of cytotoxic or hemolytic properties the other two copolymers caused strong cytotoxicity in a panel of human cell lines and evoked significant hemolysis when incubated with human erythrocytes. The incorporation of the prospective copolymer (DDGG)₄(EO)₁₁₄ in both DPPC and DOPE:CHEMs liposomes proved to significantly prolong the circulation of liposomes and to minimize their sequestration in the RES organs (liver and spleen) after intravenous application in Wistar rats. More importantly it was far more effective in this respect as compared to the commercially available steric stabilizing agents DSPE-PEG2000. Using an ammonium gradient technique both grafted and plain liposomes were effectively loaded with mitoxanthrone.HCL and daunorubicin.HCL with > 95% encapsulation efficiency. Drug release experiments showed that both DPPC and DSPC liposomes ensured slow release of the anticancer drugs. The cytotoxic effects of the liposomally entrapped mitoxantron was assessed in a panel of human tumor cell lines and some shift of the dose-response curves was encountered as compared to the free drug. Nevertheless after 5 days exposure the maximal observed inhibitory activity were comparable with the free liposomal mitoxantron-terated cells. Moreover the liposomal drug showed lower resistance indices in the multidrug resistant cell line HL-60/Dox, thus indicated that the liposomal encapsulation of mitoxantrone is a plausible approach towards bypassing the MDR-phenotype in leucimic cells.

SCIENTIFIC PRESENTATIONS AND PUBLICATIONS:

Scientific publications:

- Momekova D., et al. *Long-circulating, pH-sensitive liposomes sterically stabilized by copolymers bearing short blocks of lipid-mimetic units*. Eur. J. Pharm. Sci. **32**, 2007, 308-317;
- Momekova D., et al. *Effects of amphiphilic copolymers bearing short blocks of lipid-mimetic units on the membrane properties and morphology of DSPC liposomes*. J. Disp. Sci. Techno., **28**, 2008, № 8 – под печат;
- Momekova D., et al. *In vitro biocompatibility study of free and liposomally-grafted copolymers bearing short blocks of aliphatic lipid-mimetic units – cytotoxicity and hemolytic activity*. J. Drug Del. Sci. Techno. **17**, 2007, № 6, 393-397.

Scientific presentations:

- Momekova D., et al. *Effects of amphiphilic copolymers bearing short blocks of lipid-mimetic units on the membrane properties and morphology of DSPC liposomes*. 3rd World Congress of the Board of Pharmaceutical Sciences of FIP (PSWC), Amsterdam, the Netherlands, 22-25 April 2007 (on CD-ROM).

1.50. Agreement No. 2/2006 to Contract No. 25/2004 – Medical University of Sofia

SCIENTIFIC DIRECTION IN ACCORDANCE WITH THE CLASSIFICATION ENCLOSED:

Chemical Analysis. Biochemistry. Metabolism

TITLE OF THE RESEARCH PROJECT: Development method for simultaneous analysis of polyamines, catecholamines and amino acids in biological tissue by HPLC

FINANCIAL SUPPORT PERIOD: 2006

LEADING SCIENTIST: Assist. Prof. Stefan Svetozarov Petrov, Medical University – Sofia, Medical Faculty, Department of Chemistry and Biochemistry

RESEARCH TEAM:

- Darina Veselinova Konstantinova, PhD student, Medical University – Sofia, Medical Faculty, Department of Chemistry and Biochemistry.

ORGANIZATION UNIT: Medical University – Sofia, Medical Faculty, Department of Chemistry and Biochemistry

RESULTS:

We developed a simple, simultaneous and sensitive HPLC – fluorescent assay of amino acids, polyamines, catecholeamines and metanephtrines. The all analytes were carried out after derivatization with 9-fluorenylmethyloxycarbonyl chloride (Fmoc – Cl). As internal standard we used 2-aminoheptanoic acid. Separation of 21 amino acids, 4 polyamines, 5 catecholeamines and metanephtrines was achieved within 38 min. A new simple single run chromatographic method for simultaneous determination of amino acids, polyamines, catecholamines and metanephtrines in human body fluids is applicable. This is the first presented in literature method that allows single sample – single run quantification of these diagnostically important groups of compounds. The applicability of the reported method for simultaneous single run quantification of AA, PA, CA and MN was demonstrated for the analysis of human serum and urine samples.

SCIENTIFIC PRESENTATIONS AND PUBLICATIONS:

- Lozanov V., Benkova B., Mateva L., Petrov S., Popov E., Slavov C., Mitev V. *Single run analysis of amino acids, polyamines, catecholamines and metanephtrines as 9-fluorenylmethyloxycarbonyl derivatives by high performance liquid chromatography*. Department of Chemistry and Biochemistry, Medical University of Sofia, 2 Zdrave Str., 1431 Sofia, Bulgaria; Department of Urology, UMHAT “Alexandrovska”, Medical University of Sofia, 1 St. G. Sofiisky Bulv, 1431 Sofia, Bulgaria.

1.51. Contract No. 14/2007 – Medical University of Sofia

SCIENTIFIC DIRECTION IN ACCORDANCE WITH THE CLASSIFICATION ENCLOSED:
Chemical Analysis. Nutrition. Biochemistry. Metabolism

TITLE OF THE RESEARCH PROJECT: Analysis of biogenic amines in popular Bulgarian food and drinks

FINANCIAL SUPPORT PERIOD: 2007

LEADING SCIENTIST: Assist. Prof. Stefan Svetozarov Petrov, Chemical Engineer

RESEARCH TEAM:

- Chemical Engineer Stefan Svetozarov Petrov, assistant Professor; Medical University, Department of Chemistry and biochemistry;
- Chemical Engineer Lyudmila Vladimirova Mateva, PhD student; Medical University, Department of Chemistry and biochemistry.

ORGANIZATION UNIT: Medical University, Department of Chemistry and biochemistry, 2 Zdrave Str.; 1431 Sofia

RESULTS (abstract):

We worked out a new original method for simultaneous analysis of polyamines, amino acids and biogenic amines. We made practical application of this method to 20 beer brands, 10 red wines and 15 white wines. Results of the analysis of polyamines, biogenic amines correspond to that in European Union. The method was also examined for wines standing secondary treatment associated with obtaining of wines taste. Elevated concentrations of polyamine and biogenic amine were observed by these wines.

In addition, we developed method for analysis of aminothiols, which we examined for wines. The most important in our results is that for the first time (according to the known literature data) the presence of homocystein in wine was proved. This could be connected with the fact that consumption of wine leads to increase in levels of homocysteine in plasma. Until now, there is no data available for the presence of homocysteine in food or how it is absorbed by the human body.

1.52. Contract No. 14/2006 – Medical University of Sofia

SCIENTIFIC DIRECTION IN ACCORDANCE WITH THE CLASSIFICATION ENCLOSED: Pharmacology and Toxicology. Pain. CNS. Neuroscience and behavior

TITLE OF THE RESEARCH PROJECT: Effect of non-steroidal (phyto-) and steroidal estrogens on nociception/hyperalgesia and inflammatory reaction: the role of gender and genetic differences

FINANCIAL SUPPORT PERIOD: 2006

LEADING SCIENTIST: Mila Vassileva Vlaskovska, MD, PhD, DSc, Professor of Pharmacology, Department of Pharmacology, Medical Faculty

RESEARCH TEAM:

- Slavina Kirilova Surcheva, MD, PhD, Deptment of Pharmacology;
- Nikolay Svetoslavov Yanev – PhD student, Deptment of Pharmacology;
- Milka Asparuhova Nashar – PhD student, Institut of Neurobiology;
- Ivan Georgiev Koychev - medical student, Medical Faculty – Sofia;
- Milko Milev - medical student, Medical Faculty Sofia.

ORGANIZATION UNIT: Medical Faculty, Medical University – Sofia; Department of Pharmacology and Toxicology

RESULTS:

Gonadectomized female and male rats (Wistar, Sprague-Dawley) received through 21 days injections of 17 β -Estradiol (2.5 mg/kg, i.m.), Genistein (1mg/kg s.c.) and Naringenin (10 mg/kg s.c.). Metamizol 150 mg/kg was applied i.p. Inflammation was induced by 0.1 ml 0.1% Carrageenan. The nociceptive thresholds and inflammatory hyperalgesia were determined by HP (Hot plate), TF (tail flick), PPT (Paw pressure test) and in capacitance test. Inflammatory reaction was measured by plethysmometry (Ugo Basile, Italy). It was found that the effect of 17 β -Estradiol on basal perception could be genetically dependent. Long-term treatment with 17 β -Estradiol and phytoestrogens increased pain sensitivity in Sprague-Dawley rats. This effect was more pronounced in females. 17 β -Estradiol and phytoestrogens increased the analgesic effect of metamizol on inflammatory hyperalgesia which more pronounced in

male Sprague Dawley rats. However, phytoestrogens did not show antiexudative action. Long term treatment with 17 β -Estradiol and phytoestrogens increased the expression of NOS and c-fos and decrease of TH in PAG of female rats. These data correlated with the observed increase in pain sensitivity in Sprague Dawley females. These data indicate that gender and genetic differences as well as estrogens and phytoestrogens modulate the inflammatory reaction, hyperalgesia and Metamizol analgesia which should be considered in an individualization of analgesic therapy.

SCIENTIFIC PRESENTATIONS AND PUBLICATIONS:

Scientific publications

- Nashar M. PhD Thesis: *Effect of phytoestrogens genistein and naringenin and 17- β estradiol on pain perception, inflammatory hyperalgesia and metamizol-evoked analgesia. Pharmacological and immunohistochemical studies*. Tutors: Kasakov L., Vlaskovska, M. May 31, 2007;
- Nashar M., Surcheva S., Vlaskovska M., Kasakov L. *Effect of naringenin on nociception. Gender related responses*. Comp. Rend. Acad. Bulg. Sci. 59, 1089 -1094, 2006;
- Nashar M., Vlaskovska M., Bozhilova-Pastirova A., Kasakov L. *Behavioral and immunohistochemical investigations of the effects of phytoestrogens on pain, analgesia, and inflammation. Gender dependency*. Neurophysiology, 38 \4], 350-353, 2006;
- Surcheva S., Nashar M., Milev M., Yanev N., Kasakov L., Vlaskovska M. *Effect of phytoestrogens and estradiol on pain and analgesic effect of morphine and metamizol: role of gender and genetic variability*. Oncologus, 1, 51 – 55, 2007.

Scientific presentations

- Nashar M., Surcheva S., Vlaskovska M., Kasakov L. *Effect of phytoestrogen naringenin on nociceptive and inflammatory pain in rat models of normo- and hyperalgesia*. III National Conference for the treatment of pain, 29.06 -01.07. 2006, Borovetz, Abstr.p. 42;
- Nashar M., Nikolov N., Yanev N., Vlaskovska M., Kasakov L. *The effect of phytoestrogens genistein on nociceptive and inflammatory pain in rat models of normo-and hyperalgesia*. III National Conference for the treatment of pain, 29.06 -01.07. 2006, Borovetz, Abstr.p. 42;
- Nashar M., Vlaskovska M., Kasakov L. *Effect of phytoestrogens genistein and naringenin on nociception. Gender related responses* Abstract book: p. 101, In: The Physiological Society – International;
- Nashar M., Surcheva S., Kraevski P., Philipova Tz., Bozhilova A., Vlaskovska M., Kasakov L. *Sex hormone modulation of pain and analgesia*. Eur. J. Pain, vol.10 (suppl1), S88-S89, 2006.

1.53. Contract No. 11/2007 – Medical University of Sofia

SCIENTIFIC DIRECTION IN ACCORDANCE WITH THE CLASSIFICATION ENCLOSED:
Pharmacology and Toxicology. BAS and Drugs

TITLE OF THE RESEARCH PROJECT: Investigation of the cellular and molecular modes of action of cytotoxic platinum, palladium and ruthenium metal coordination compounds

FINANCIAL SUPPORT PERIOD: 2007

LEADING SCIENTIST: Prof. Margarita Karaivanova, DSc

RESEARCH TEAM:

- Academician Panayot R. Bontchev, DSc; Faculty of Chemistry, 'St. Kliment Ohridski' University of Sofia;
- Prof. Evdokia Pasheva, DSc; IMB, BAS;
- Georgi Momekov, PhD, Chief Asst. Prof.; FF, MU – Sofia;
- Yordana Todorova, MSc, Biologist, IMB, BAS;
- Assoc. Prof. Galina Gencheva, PhD; Faculty of Chemistry, 'St. Kliment Ohridski' University of Sofia;
- Prof. Sonja Arpadjan, DSc; Faculty of Chemistry, 'St. Kliment Ohridski' University of Sofia;
- Daniela Tsekova, PhD, Chief Assist. Prof.; Faculty of Chemistry, St. Kliment Ohridski University of Sofia;
- Bilyana Maldjanska, student; FPh, MU – Sofia.

ORGANIZATION UNIT: Faculty of Pharmacy, Medical University – Sofia

RESULTS (abstract):

This project was aimed at evaluating the pharmacodynamic peculiarities of several cisplatin-dissimilar metal based antineoplastic agents, namely 2 stable monomeric platinum (III) coordination compounds with hematoporphyrin, a polynuclear complex with creatinin, a dinuclear Pt(II) complex with imidazolidine dione ligands, a dinuclear Pd(II/III) complex with hemastoporphyrin and two novel ruthenium complexes with heteroaryl ligands. The cytotoxic activity of the novel complexes were studied in malignant and renal cells. They proved to exert concentration-dependent antiproliferative effects against a spectrum of cell lines representative for some important types of neoplastic disease in humans. Throughout the cell lines investigated the platinum (III) metalloporphyrin and the dinuclear Pt(II) agent and the ruthenium agent Th-4 showed superior activity, which was generally comparable to that of the referent anticancer drug cisplatin. The juxtaposition of the chemosensitivity/resistance profiles between the novel complexes and cisplatin, using the NCI COMPARE methodology indicated that they are characterized by a cisplatin dissimilar spectrum of antineoplastic activity in vitro. Both Pt(III) porphyrin complexes proved to be far less cytotoxic against the human embryonal kidney cell line HEK293T as compared to cisplatin. An ELISA-based DNA fragmentation study showed that the cytotoxicity of these compounds is strongly dependent on their ability to trigger apoptosis. Moreover the ability of some of the metal complexes and cisplatin to bind a 40 b.p. DNA sequence was studied whereby their adduct forming abilities correlated with the MTT and Cell death detection ELISA results. Interestingly, despite of the structural dissimilarity to cisplatin, the DNA-adducts of the novel complexes were recognized and repaired by the nucleotide excision repair system thus indicating their further pharmacological similarities with the conventional, planar platinum metallodrugs. These finding strongly indicate that like cisplatin the cytotoxicity of these structurally diverse metal coordination complexes is mediated by DNA-binding and induction of cell death through apoptosis. The presented results demonstrate the antineoplastic potential of these cisplatin-dissimilar complexes with heteroaryl or polyamine ligands, which necessitate further more detailed pharmacological evaluation. The porphyrin based compound **2** is of particular interest for further evaluation due to its highly favorable features – lower nephrotoxic potential against renal cells and significantly superior accumulation in tumor cells, as compared to the reference drug cisplatin, which would condition targeted biodisposition and more favorable safety profile relative to the clinically applied platinum drugs.

SCIENTIFIC PRESENTATIONS AND PUBLICATIONS:

Scientific publications:

- Momekov, G., Urinova I., Pasheva E., Bakalova A., Varbanov H., Ferdinandov D., Ivanov D., Konstantinov S. *In vitro biochemical and pharmacological evaluation of a novel cytotoxic dinuclear Pt(II) complex with 3-amino-5-methyl-5-phenylhydantoin: cytotoxicity, induction of apoptosis, DNA-binding and processing of the DNA adducts*. Ann. New York Acad. Sci. (In press);
- Momekov, G., Urinova I., Pasheva E., Gencheva G., Tsekova D., Arpadjan S., Bontchev P., Karaivanova M. *Cellular pharmacology of cytotoxic monomeric platinum(III) hematoporphyrin IX complexes: antineoplastic activity, DNA platination and repair, cellular accumulation and induction of apoptosis*. Anti-Cancer Drugs (Submitted).

Scientific presentations:

- Momekov, G., Urinova I., Pasheva E., Bakalova A., Varbanov H., Ferdinandov D., Ivanov D., Konstantinov S.. *In vitro biochemical and pharmacological evaluation of a novel cytotoxic dinuclear Pt(II) complex with 3-amino-5-methyl-5-phenylhydantoin: Cytotoxicity, induction of apoptosis, DNA-binding and nucleotide excision repair of the DNA adducts*. Apoptosis World 2008 From Mechanisms to Applications. Luxembourg, 2008;
- Daskalov G. (Scientific supervisors: Momekov, G., G. Gencheva) *Study of the cellular pharmacology of octahedral platinum(III) complexes with hematoporphyrin IX*. (In Bulgarian) Annual scientific session for students, Sofia, Bulgaria, 2007.

1.54. Contract No. 3/2007 – Medical University of Sofia

SCIENTIFIC DIRECTION IN ACCORDANCE WITH THE CLASSIFICATION ENCLOSED:
Pharmacology and Toxicology. BAS and Drugs. CNS. Neuroscience and Behavior

TITLE OF THE RESEARCH PROJECT: Effects of GABA-ergic agents on body temperature in rat experimental models

FINANCIAL SUPPORT PERIOD: 2007

LEADING SCIENTIST: Prof. Krassimira Simeonova Yakimova, MD, PhD, DSc

RESEARCH TEAM:

- Rumen Pavlov Nikolov, Chief Assistant Professor;
- Diana Atanasova Papasova – student;
- Todor Mirislavov Popov – student;
- Sonya Kirilova Ivanova Соня - chemist.

ADDRESS OF CONTACTS: Department of Pharmacology and Toxicology, Medical Faculty, Medical University – Sofia, 2, Zdrave Str., 1431 Sofia

ORGANIZATION UNIT: Department of Pharmacology and Toxicology – Medical Faculty

RESULTS (abstract):

Gamma-aminobutyric acid (GABA) plays a role in central thermoregulatory pathways. GABA could also modify neurotransmission processes on the level of central temperature controller – preoptic area of the anterior hypothalamus (PO/AH). The temperature sensitivity of PO/AH neurons is subject of plasticity changes, which appear to be a pre-condition for the adjustment of body temperature under different conditions. The experiments were carried out to determine the temperature changes induced by

central or systemic injection of GABAergic drugs in models of hyperthermia in male Wistar rats, as well as the changes in temperature sensitivity of PO/AH neurons caused by tested GABAergic agents.

The present study shows that central (i.c.v.) or systemic (i.p.) administration of direct-acting GABA-ergic drugs (diazepam, muscimol, baclofen) and indirect-acting GABA-ergic drugs (sodium valproate, vigabatrin) produced dose-dependent hypothermia in conscious rats. Superfusion of rat hypothalamic slices with diazepam, sodium valproate, and vigabatrin increased temperature sensitivity of PO/AH neurons. Present study showed that morphine-induced hyperthermia in rats was attenuated by GABA-ergic drugs, such as diazepam, muscimol, baclofen, sodium valproate, and vigabatrin. The interactions between opioid and GABAergic systems can be due either to a direct antagonism between opioid- and GABA-receptors or to the release of some neurotransmitters, which can cause the changes obtained.

In conclusion, our results suggest involvement of receptor or indirect mechanisms in hypothermia induced by GABA-mimetic drugs, as well as the complicated interaction between GABA and other central neurotransmitters and neuromodulators on the central thermoregulatory pathways.

SCIENTIFIC PRESENTATIONS AND PUBLICATIONS:

- Nikolov R., Yakimova K. *Drug-induced hyperthermic syndromes*. Medicinski pregled, 44, 2008, 1, 20-26;
- Nikolov R., Yakimova K. *Effect of GABAmimetic drugs diazepam and valproate on thermoregulation in rats*. Methods Find Exp Clin Pharmacol, 2008 (in press);
Impact Factor 0,64
- Popov T., Ferdinandov D., Nikolov R., Yakimova K., Papazova D. *Effects of valproate and diazepam on induced hyperthermia in rats*. 18 Th European Students Conference, 7-11 October 2007, Berlin, Germany. European Journal of Medical Research, Abstract book, p. 178;
Impact Factor 1,046
- Nikolov R., Yakimova K. *Effects of GABA-mimetic drugs diazepam, valproate, and vigabatrin on rat PO/AH neurons*. IX National Congress of Bulgarian Society of Physiological sciences, 9-11 November 2007, Blagoevgrad, Bulgaria. Abstract book, p. 42;
- Nikolov R., Yakimova K. *Effects of GABA-mimetic drugs diazepam and valproate on thermoregulation in rats*. IV National Congress of Neuroscience 3-4 June 2008, Sofia, Bulgaria (submitted).

1.55. Contract No. 41/2007 – Medical University of Sofia

SCIENTIFIC DIRECTION IN ACCORDANCE WITH THE CLASSIFICATION ENCLOSED:
Pharmacology and Toxicology. BAS and Drugs

TITLE OF THE RESEARCH PROJECT: Effect of naltrexone on the immune function of OVX rats with depressive changes and experimental model of alcoholism

FINANCIAL SUPPORT PERIOD: 2007

LEADING SCIENTIST: Prof. Nadka Ivanova Boyadjieva, MD, PhD, DSc

RESEARCH TEAM:

- Prof. Nadka Ivanova Boyadjieva, MD, PhD, DSc; Department of Pharmacology and Toxicology, MU, MF – Sofia;

- Diana Ignatova Docheva – Drenska, MD, PhD, Chief Assistant Professor; Department of Pharmacology and Toxicology, MU, MF - Sofia
- Miroslava Georgieva Varadinova, MD, PhD student; Department of Pharmacology and Toxicology, MU, MF – Sofia;
- Pavlina Andreeva Gateva, MD, PhD, Chief Assistant Professor; Department of Pharmacology and Toxicology, MU, MF – Sofia;
- Assist. Prof. Madlen Borisova Nesterova, medical laboratory assistant; Department of Pharmacology and Toxicology, MU, MF – Sofia;
- Sonia Kirilova Ivanova, chemist; Department of Pharmacology and Toxicology, MU, MF – Sofia.

ORGANIZATION UNIT: Department of Pharmacology and Toxicology, MU, MF– Sofia; 2 Zdrave Str., 1431 Sofia; tel. + 359 2 952 05 39

RESULTS (abstract):

The present study investigated the effect of alcohol and naltrexone on depressive symptoms and immune functions of OVX rats with depressive symptoms and chronic alcohol intake. Our results demonstrated that chronic alcohol suppressed NK cell activity in a time-dependent manner. Naltrexone significantly increased NK cell activity. These results support our previously published data for male rats.

Our data demonstrated that alcohol significantly suppressed the lymphocyte proliferation in cell culture activated with LPS и concanavaline A, as well as the production of IFN-gamma and IL-6 in cultured lymphocytes and serum. The results also showed that naltrexone inhibited the suppressive effect of alcohol on the immune parameters studied.

Our results demonstrated that chronic alcohol intake intensified depressive symptoms of OVX rats in FST, 8-arm radial maze and shuttle-box test. We also showed that naltrexone intake for 30 days suppressed the alcohol action on depressive symptoms.

Our hypothesis is that OVX rats develop depressive symptoms due to the estrogen deficit and these symptoms are intensified by chronic alcohol intake. Naltrexone inhibits the alcohol effects on depressive symptoms and immune function. We hypothesize that naltrexone inhibits some toxic mechanisms of alcohol action on the immune system. Future studies are needed to clarify the role of naltrexone on immune function improvement and on depressive symptoms inhibition in a state of estrogen deficit with chronic alcohol intake.

SCIENTIFIC PRESENTATIONS AND PUBLICATIONS:

PUBLICATIONS

- Varadinova M., Drenska D., Boyadjieva N. *Effect of naltrexone on forced swimming test (FST) of rats with chronic alcohol intake.* (2008). In preparation for Comptes Rendus, De l' Academie Bulgare Des Sciences;
- Boyadjieva N., Sarkar D. *Effect of naltrexone on immune system of OVX rats exposed to alcohol.* (2008). In preparation.

PRESENTATIONS

- Varadinova M., Drenska D., Boyadjieva N. (2008). *Experimental alcoholism of OVX rats. Study on depressive symptoms.* Poster Presentation. Scientific Conference "25 years Medical University Stara Zagora", Stara Zagora, Bulgaria, Sept 25 – 27, 2007;

- Varadinova M., Boyadjieva N. *Naltrexone's ability to alter NK cell activity*. Poster Presentation. Scientific Conference "25 years Medical University Stara Zagora", Stara Zagora, Bulgaria, Sept 25 – 27, 2007;
- Varadinova M., Traykova M., Boyadjieva N. *Experimental models of insomnia and alcoholism: cognitive abilities and oxidative stress levels*. Poster Presentation, 3rd International Congress on Brain and Behaviour, Thessaloniki, Greece, Nov 28 - Dec 2, 2007, p. 345;
- Chatzopoulos S., Varadinova M. *Effect of the alcohol intake on the Oxidative Stress in Blood Plasma during Ovariectomy in Wistar Rat*. Poster Presentation. International Congress of Medical Sciences for Students and Young Doctors, Sofia, Bulgaria, May 7 – 11, 2008.

1.56. Contract No. 12/2007 – Medical University of Sofia

SCIENTIFIC DIRECTION IN ACCORDANCE WITH THE CLASSIFICATION ENCLOSED:
Pharmacology and Toxicology. BAS and Drugs. Pharmacognosy and Botany

TITLE OF THE RESEARCH PROJECT: Hyperatomarin an acylphloroglucinol from *Hypericum annulatum*: isolation, purification and investigation of its cytotoxic and antiangiogenic activity in vitro

FINANCIAL SUPPORT PERIOD: 2007

LEADING SCIENTIST: Chief Assist. Prof. Georgi Momekov, PhD

RESEARCH TEAM:

- Chief Assist. Prof. Paraskev Nedialkov, PhD;
- Chief Assist. Prof. Spiro Konstantinov, PhD;
- Assoc. Prof. Gerassim Kitanov, PhD;
- Assist. Prof. Dimitrina Gheleva-Dimitrova;
- Dilyan Ferdinandov, MD.

ORGANIZATION UNIT: Faculty of Pharmacy, Medical University – Sofia

RESULTS (abstract):

The cytotoxic effects of hyperatomarin – a prenylated phloroglucinol isolated from *Hypericum annulatum* Moris subsp. *annulatum* were assessed in a broad spectrum of tumor cell lines originating from leukemias, lymphomas and solid malignancies. The procedure for isolation purification of hyperatomarin from the plant source was optimized. The tested compound exerted strong concentration-dependent cytotoxic effects (IC_{50} values ranging 0.14-15.7 μ M), comparable to and even outclassing in some cell lines those of the established anti-cancer drug daunorubicin. Exposure of different human tumor cell lines to hyperatomarin resulted in strong mono- and oligo-nucleosomal fragmentation of genomic DNA, as evidenced by 'Cell death detection' ELISA kit and by DNA-electrophoresis, which unambiguously indicates that the induction of apoptosis is implicated in the cytotoxic mode of action of the tested compound.

The investigation of the antiangiogenic potential of hyperatomarin revealed that it inhibited the VEGF-induced proliferation of human umbilical vein endothelial cells and induced apoptosis in these cells which firmly indicates the need for further examination of the angiostatic effects of this compound. These data well correlate with the recently established potent cytotoxic, pro-apoptotic, antiangiogenic and

antimetastatic effects of hyperforin, a structurally related to hyperatomarin acylfloroglucinol from *Hypericum perforatum*.

SCIENTIFIC PRESENTATIONS AND PUBLICATIONS:

Scientific publications:

- Momekov G., Ferdinandov D., Zheleva-Dimitrova D., Nedialkov P., Girreser U., Kitanov G.. *Cytotoxic effects of hyperatomarin, a prenylated phloroglucinol from Hypericum annulatum Moris subsp. annulatum, in a panel of malignant cell lines.* Phytomedicine, 2008 (In press);
- Nikolov S., Momekov G., Kitanov G., Ionkova I., Krasteva I., Toshkova R., Konstantinov S., Nedialkov P., Karaivanova M. *Exploitation of the Bulgarian Flora's biodiversity as a source of immunomodulatory and/or antineoplastic agents: Current challenges and perspectives.* Biotechnol. Biotechnol. Eq., 2007, 21 № 4, 471-477.

Scientific presentations:

- Nikolov S., Momekov G., Kitanov G., Ionkova I., Krasteva I., Toshkova R., Konstantinov S., Nedialkov P., Karaivanova M. *Exploitation of the Bulgarian Flora's biodiversity as a source of immunomodulatory and/or antineoplastic agents (Plenary lecture).* First national meeting "Immune Support for Health from the Nature and Science in Bulgaria" with international participation organized by BAS and Hasumi International Research Foundation, under the patronage of Georgi Pirinski (Chairmen of the Bulgarian Parliament) and Acad. Blagovest Sendov (Bulgarian Ambassador in Japan). Hisarya, Bulgaria, October 19-20th 2007. Posted at: <http://hasumi-bg.org>.

2 Medico-clinical area

2.1. Contract No. 37/2006 – Medical University of Sofia

SCIENTIFIC DIRECTION IN ACCORDANCE WITH THE CLASSIFICATION ENCLOSED:
CNS. Neurosciences and Behavior

TITLE OF THE RESEARCH PROJECT: Multidisciplinary approach to screen, diagnosis and cognitive rehabilitation of neurodegenerative disorders with dementia in Bulgaria

FINANCIAL SUPPORT PERIOD: 2006

LEADING SCIENTIST: Prof. Latchezar Dinchev Traykov, DSc

RESEARCH TEAM:

- Margarita Raycheva, PhD;
- Shima Mehrabian, MD, PhD student;
- Maria Petrova, MD, PhD student.

ORGANIZATION UNIT: UH “Alexandrovska”

RESULTS:

The multidisciplinary study aims to develop reliable tools for screening, diagnostics and cognitive rehabilitation of the Alzheimer’s disease (AD) and the other neurodegenerative disorders with dementia. 148 patients with AD; 97 with PD; 3 with FTD; 1 with PPA; 1 with Hallervorden-Spatz syndrome and 10 with atypical parkinsonism were selected and studied as well as 50 healthy controls. Specific battery of neuropsychological assessments was prepared for screen and diagnosis of cognitive impairments in elderly.

The core deficit in the early stage of AD is impaired episodic long-term memory with deficient free and cued delayed recall as well as recognition. Dysexecutive syndrome develops also in the early stage of the disease before the appearance of impairments in selective attention, language, speech and praxis and visual-spatial abilities.

As a result of the study a specific diagnostic battery of tests and scales for screening and diagnostics of cognitive impairments in patients with PD and atypical Parkinsonism was designed. In the early stage of PD with dementia the most prominent deficit is impaired divided attention and executive functions and impaired free delayed recall. The memory profile of these patients is characterized by almost normal cued recall and recognition.

The most important neuropsychological deficits for clinical differential diagnosis among PD patients with dementia, PSP, Lewy body dementia disease, MSA and CBD are: executive dysfunction and impaired attention supporting diagnosis of PSP; impaired visual-spatial functions and praxis for early discrimination of CBD; early and rapid progression of cognitive dysfunction in free recall, executive and visual-spatial abilities supporting the diagnosis of Lewy Body disease.

In conclusion, this multidisciplinary study realized improvement in the quality of screening and diagnosis of neurodegenerative disorders with dementia in collaboration with Dementia center, Laboratory of Neuropathology and Laboratory of Molecular pathology. Some rare forms of dementia including some forms not diagnosed till now in Bulgaria were identified on a picture of neurodegenerative disorders frequency and correlation. For a first time in Bulgaria we identified a case of Hallervorden-Spatz syndrome and a novel PSEN1 mutation with atypical clinical manifestation of EOAD in Bulgarian patients and provided a program for cognitive rehabilitation.

НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ:

- Трайков Л., Мехрабиан Ш., Йорданова А., Райчева М., Радемейкер Р., Крутс М., Масларов Д., Кременски И., Ванброекховен К. *Нова PSEN1 мутация при българска фамилия с болест на Алцхаймер с ранно начало и атипична клинична картина*. Българска Неврология. 2007, 7, 1, 36-41;
- Петрова М., Трайков Л., Райчева М., Мехрабиан Ш., Желев Я., Масларов Д. (2007). *Когнитивен профил на пациент с Мулти системна атрофия*. Българска Неврология. 7, 1, 33-36;
- Трайков Л., Петрова М., Райчева М., Мехрабиан Ш. *Когнитивни нарушения при кортикобазална дегенерация*. Българска неврология, 2006, 6, 3, 149-152;
- Петрова М., Трайков Л., Райчева М., Григорова О., Черникова С., Желев Я., Мехрабиан Ш. *Когнитивни нарушения при прогресивна супрануклеарна парализа*. Българска Неврология. 2006, 6, 2, 98-101;
- Трайков Л., Мехрабиан Ш., Райчева М., Петрова М., Желев Я., Кълев О. *Синдром на Hallervorden-Spatz (невродегенерация с отлагане на желязо в мозъка)*. Bulgarian Neurology, 2007, 7, 4, под печат.

НАУЧНИ ПРОЯВИ:

- Mehrabian S., Jordanova A., Rademakers R., Raycheva M., Cruts M., Kremensky I., Van Broeckhoven C., Traykov L. (2005). *Nouvelle mutation sur le gène de la PSEN1 chez une patiente atteinte de la maladie d'Alzheimer à début précoce*. In: 8^{ème} Réunion francophone sur la maladie d'Alzheimer et les syndromes apparentes. 22-25 Nov, Saint Etienne, France;
- Traykov L., Petrova M., Raycheva M., Mehrabian S. (2007). *Cognitive impairment in corticobasal degeneration*. In: 10th Jubilee National congress of neurology, Sofia, Bulgaria. Bulgarian Neurology, 7, 3, 136;
- Petrova M., Traykov L., Raycheva M., Mehrabian S., Jelev Y., Maslarov D. (2007). *Specifics of the cognitive profile in multiple systems atrophy*. In: 10th Jubilee National congress of neurology, Sofia, Bulgaria. Bulgarian Neurology, 7, 3, 136-137;
- Petrova M., Traykov L., Raycheva M., Mehrabian S., Jelev Y. (2007). *Specifics of dementia in Lewy body disease*. Bulgarian Neurology, 7, 3, 137;
- Petrova M., Raycheva M., Mehrabian S., Traykov L. (2006). *Neuropsychological differences between mild cognitive impairment patients with and without Parkinson's disease*. In: 5th International Congress on Mental Dysfunction in Parkinson's disease. 12 - 14 June 2006, Parkinsonism Relat Disord, 12, Suppl 1, 25-26;
- Mehrabian S., Traykov L., Jordanova A., Rademakers R., Cruts M., Raycheva M., Kremensky I., Van Broeckhoven C. (2006). *A novel PSN1 gene mutation in a large Alzheimer's disease Bulgarian pedigree with atypical phenotype*. In: 10th Congress of the European Federation of Neurological Societies. August 30-2 Sept, Glasgow, Scotland, UK. Eur J Neurol. 13, Suppl 2, 41. (Oral presentation);
- Petrova M., Jelev Y., Raycheva M., Mehrabian S., Traykov L. (2007). *Neuropsychological differences between Parkinson's disease patients with mild cognitive impairment and early stage of dementia*. In: 17th meeting of the European Neurological Society. 16-20 June, J Neurol, 254, Suppl 3, III/16 (Oral Presentation).

2.2. Contract No. 45/2007 – Medical University of Sofia

SCIENTIFIC DIRECTION IN ACCORDANCE WITH THE CLASSIFICATION ENCLOSED:
CNS. Neurosciences and Behaviour

TITLE OF THE RESEARCH PROJECT: Endophenotypic characteristic of patients with Affective Disorders

FINANCIAL SUPPORT PERIOD: 2007

LEADING SCIENTIST: Prof. Vihra Krumova Milanova, MD, DSc

RESEARCH TEAM:

- Assist. Prof. Spiridon Alexiev Spiridonov, MD;
- Radka Petrova Kaneva, PhD;
- Assist. Prof. Anelija Colova Kuncheva – Beleva, MD;
- Snezina Tacheva, clinical psychologist;
- Assist. Prof. Mila Stamenova, MD.

ORGANIZATION UNIT: University Hospital Alexandrovska, Psychiatric Clinic

RESULTS (abstract)

Aim:

1. To subgroup patients with Affective disorders according to the clinical characteristics, the cognitive status, the personality profile.
2. To study the connection between the diagnosis and the cognitive functioning and between the diagnosis, the temperament and the character of the patients and their relatives.

Methodology: There were used structured interviews, neurocognitive battery for clinical and neuropsychological assessment.

Results: There were studied a total of 93 patients, average age – 50 years, predominantly women – 84%, men – 16%. The data are informative for different level of disturbance of the social functioning of patients with Affective disorders. The distribution according to the diagnosis was: 30 patients (32%) were with Bipolar Affective Disorders, 57 patients (61.3%) were with recurrent depression and 6 patients (6.5%) were with Single Depressive Episode. In 74% of patients somatic commorbidity are missed, 12% had endocrinological pathology. The average age of beginning of the disease was 38. The manic episodes started earlier – 31 years, the first depressive episode started at 38. There was no difference in number of hospitalization for depression and for mania. There was difference in distribution of patients according to the number of hospitalization: the number of hospitalization up to 3 for mania: 60%, more than 3 – 40%; the number of hospitalization up to 3 for depression – 80%, more than 3 – 20%. According to that data the prognosis of depressive episodes were better: fewer hospitalizations than for manic episodes. In the sample the registered cases with suicidal attempts related to depression were little. The psychotic symptoms in depression were extremely rare. All patients were treated. The results from the neurocognitive assessment according to the diagnosis showed multiprofiled disorders in cognitive functioning, with more significant disturbances, demonstrated with the tests RAVLT and TMT in patients with recurrent Depression. According to the test WCST and Stroop the disturbances were bigger in patients with Bipolar Affective disorders. There were changes in some domains of the cognitive function connected to the executive function. They were stronger expressed in older patients, as well as in patients

with early onset of illness and patients with diagnosis – Bipolar disorder. The other two domains of cognitive functioning as a working memory and attention are disturbed in part of the patients as well.

Discussion: The present study characterizes a sample of patients with Affective disorders according to their social, demographic, clinical and neurocognitive characteristics. A profile of neurocognitive disturbances was established according to the different diagnosis.

2.3. Contract No. 51/2007 – Medical University of Sofia

SCIENTIFIC DIRECTION IN ACCORDANCE WITH THE CLASSIFICATION ENCLOSED:
CNS. Neurosciences and Behavior

TITLE OF THE RESEARCH PROJECT: Early diagnosis of dementia in Parkinson's disease

FINANCIAL SUPPORT PERIOD: 2008

LEADING SCIENTIST: Prof. Latchezar Dintchov Traykov, PhD, DSc

RESEARCH TEAM:

- Assoc. Prof. Margarita Raycheva, PhD;
- Shima Mehrabian, MD, PhD student;
- Yavor Zhelev, MD, PhD student;
- Maria Petrova, MD, PhD student.

ORGANIZATION UNIT: Faculty of Medicine; Department of Neurology, UH "Alexandrovska"

RESULTS (abstract):

Recent study suggested that onset of Parkinson's disease dementia (PDD) is preceded by a phase known as Parkinson's disease mild cognitive impairment (PD-MCI). However, the exact pattern of MCI in patients with PD (PD-MCI) is still unclear and subject of considerable controversy. The objective of this study was to determine the pattern of mild cognitive impairment in patients with Parkinson's disease. We investigated 47 patients with PD-MCI, 31 patients with PD with normal cognitive functions (PD-N) and 43 normal controls. All subjects underwent a comprehensive neuropsychological assessment including tests of episodic memory, language, constructional praxis, psychomotor speed, attention and executive functions, as well as quantitative ratings of motor symptom severity and functional status. Relative to controls, PD-MCI group showed significant deficits in immediate recall of the Free and Cued Selective Reminding Test, phonemic and semantic fluencies, psychomotor speed, cognitive sequencing and working memory. However, this group was unimpaired in recognition memory, long-term forgetting, naming, concept-formation and constructional praxis. In a longitudinal study, we found that 13% of the PD-N group of patients developed mild cognitive impairment during this annual study, suggesting that Parkinson disease population has a high risk of developing MCI. In this group, baseline changes in attention, executive function were associated with development of mild cognitive impairment.

In conclusion deficits in episodic memory, attention and executive function are most prominent features in cognitive profile in PD-MCI patients, relative to other cognitive domains. More prospective studies are needed to understand the longitudinal course of cognitive changes in Parkinson's disease and to determine valid predictor of a more profound cognitive decline.

SCIENTIFIC PRESENTATIONS AND PUBLICATIONS:

- Petrova M., Zhelev Y., Raycheva M., Traykov L. (2007). *Clinical characteristics of Lewy body disease*. Bulgarian Neurology and Psychiatry, 4, 12-15;
- Petrova M., Raycheva M., Zhelev Y., Mehrabian S., Petrova I., Krushkov H., Elenkov C., Traykov L. (2008). *Neuropsychological studies in patients with early stage of Parkinson's dementia and Lewy body's dementia*. Bulgarian Neurology.

Scientific presentations

- Zhelev Y., Raycheva M., Petrova M., Traykov L. (2008) *Cognitive decline in a group of longitudinally followed non-demented patients with Parkinson's disease*. In: 12th Congress of the European Federation of Neurological Societies. August 23-26, Madrid, Spain, European journal of neurology, volume 15, suppl. 3, p. 138;
- Petrova M., Raycheva M., Traykov L. (2008) *Relationship between depression and cognitive deficits in Parkinson's disease patients with and without mild cognitive impairment*. In: 12th Congress of the European Federation of Neurological Societies. August 23-26, Madrid, Spain. European journal of neurology, volume 15, suppl.3, p. 127;
- Zhelev Y., Petrova M., Raycheva M., Traykov L. (2008). *Initial motor symptoms influence cognition in a longitudinal observation of patients with Parkinson's disease*. In: 18th meeting of the European Neurological Society. 7-11 June, Nice, France, Journal of Neurology, Volume 255, suppl. 2, p. 168;
- Райчева М., Петрова М., Мехрабиан Ш., Желев Я., Киркова В., Трайков Л. (2008). *Нарушения в екзекутивния контрол при пациенти с леки когнитивни нарушения с и без Паркинсонова болест*. IV-ти национален конгрес по психология, София, България (абстракт приет);
- Petrova M., Raycheva M., Traykov L. (2007). *Relationship between motor symptoms and subtypes of mild cognitive impairment in Parkinson's disease*. In: XVIIth WFN World Congress on Parkinson's disease and Related Disorders. 9-13 December, Parkinsonism Relat Disord, 13, Suppl 2, S31;
- Petrova M., Raycheva M., Grigorova O., Traykov L. *Relationship between depression, motor symptoms and cognitive deficits in Parkinson's disease patients with mild cognitive impairment*. VI-th International Congress on Mental Dysfunctions and Other Non-Motor features in Parkinson's disease, Dresden, Germany, 16-19 October 2008 (abstract accepted);
- Zhelev Y., Petrova M., Raycheva M., Traykov M. *Initial motor symptom determines profile of cognitive decline in a followed group of patients with Parkinson's disease*. VI-th International Congress on Mental Dysfunctions and Other Non-Motor features in Parkinson's disease, Dresden, Germany, 16-19 October 2008 (abstract accepted).

2.4. Contract No. 55/2007 – Medical University of Sofia

SCIENTIFIC DIRECTION IN ACCORDANCE WITH THE CLASSIFICATION ENCLOSED:
CNS. Neurosciences and Behavior

TITLE OF THE RESEARCH PROJECT: Evaluation of radiosensitivity of patients with Multiple sclerosis by radiation-induced micronuclei in peripheral blood lymphocytes

FINANCIAL SUPPORT PERIOD: 2007

LEADING SCIENTIST: Chief Assist. Professor Ksenia Hristova Kmetska – Shotekova

RESEARCH TEAM:

- Maria Branimitrova Milenkova, PhD student;
- Assoc. Prof. Valeria Hadjidekova, PhD;
- Rositsa Petrova Hristova;
- Petia Atanasova Atanasova;
- Sophia Deltcheva Deleva.

ORGANIZATION UNIT: University specialized hospital for active treatment in neurology and psychiatry “Saint Naum”, III Neurological clinic, Medical University, Department of neurology, 1 Ljuben Russev Str., 1113 Sofia

RESULTS (abstract)

Multiple sclerosis (MS) is a clinically heterogeneous demyelinating disease leading to severe neurological disability. Based on the results of numerous studies, MS is presumably not caused by or associated with the inheritance of significant chromosomal abnormalities. On the other hand, it is well known that chromosomal aberrations are present at higher frequencies in cells of people with MS than in healthy controls. Experimental data suggest that exposure to mutagenic environmental factors is related with higher risk of MS. However, the significance of the genetic factors in determining clinical features of MS remains unknown.

The purpose of our study was to assess the in vitro radiosensitivity of peripheral blood lymphocytes of relapsing-remitting (RR) and secondary progressive MS (PP) patients and healthy controls (HC). Furthermore we compared the radiosensitivity between RRMS/ SPMS subjects, RRMS/ HC and SPMS/ HC. We investigated 18 patients with definite RRMS, 18 patients with SPMS and 20 HC, matched for sex and age.

In order to estimate the radiosensitivity, from every MS patient and healthy control two blood samples were taken. One of them was left unirradiated and the second was exposed in vitro to 1.5 Gy. Afterwards two different lymphocytes cultures were prepared (from irradiated and unirradiated blood). Both cell cultures were stimulated with phytohemagglutinin. The radiation sensitivity was estimated by means of cytokinesis blocked micronucleus test.

Our results reveal that there is not a significant difference in the spontaneous micronucleus formation between MS patients and healthy controls. Moreover we observed that there is a significant difference for the mean micronucleus value (mean MN value) between MS patients and healthy controls after radiation exposure. The mean MN value in MS patients was lower pointing to an increased radioresistance in MS patients compared to healthy controls. This finding could be explained by a mechanism similar to that of an adaptive response triggered by an oxidative stress. Another possible explanation for this increased radioresistance could be abnormalities in cytokine signalling in MS.

Further research involving larger sample sizes are needed to elucidate these questions.

SCIENTIFIC PRESENTATIONS AND PUBLICATIONS:

To be coming.

SCIENTIFIC DIRECTION IN ACCORDANCE WITH THE CLASSIFICATION ENCLOSED:
Muscles. Bones. Joints

TITLE OF THE RESEARCH PROJECT: Clinical and genetic study of the first OPMD family in Bulgaria

FINANCIAL SUPPORT PERIOD: 2007

LEADING SCIENTIST: Prof. Ivailo Ljudmilov Tournev, MD, PhD, DSc

RESEARCH TEAM:

- Assoc. Prof. Sylvia Cherninkova, MD, PhD, DSc;
- Chief Assist. Iren Petrova, MD;
- Violeta Myhailova, PhD student.

ORGANIZATION UNIT: Alexandrovska University Hospital

RESULTS (abstract):

Oculopharyngeal muscular dystrophy (OPMD) is a late onset muscle disorder characterized by progressive ptosis, dysphagia and proximal limb weakness. The histological hallmark of the disease is the accumulation of unique tubulofilamentous intranuclear inclusions with 8.5 nm outer and 3 nm inner diameters. OPMD is usually transmitted as an autosomal dominant trait (OMIM 164300). Here we report on a large Bulgarian OPMD family with unique (GCA)₃ expansion in PABPN1, further confirming the genetic heterogeneity of OPMD.

The study included ten affected individuals from two generations of a Bulgarian family. Venous blood samples were drawn for DNA extraction from all affected as well as from 4 unaffected individuals. Written informed consent had been obtained from all subjects. The study complies with the ethical guidelines of the institutions involved.

The part of exon 1 of the PABPN1 containing (GCG)₆ was amplified using forward primer 5'-Cy5-gcc tta gag gtg cgc tta ttt gat tg-3' and reverse primer 5'-tcc tca ggc tcc agt tcc tca ga-3'. The Cy5-labeled products were run on an 8% polyacrylamide gel at 55°C and 35W on an automated electrophoresis system (Amersham Pharmacia Biotech, Freiburg, Germany). Analysis of product length was done using AlleleLinks software (Amersham Pharmacia Biotech, Freiburg, Germany). The PCR products were purified, sequenced and run on an ABI 3100 Genetic Analyzer C (Applied Biosystems, Foster City, CA, USA) as previously described.

The pedigree is consistent with autosomal dominant inheritance. The diagnosis was established based on the dominant inheritance, late onset and typical clinical features (ptosis and dysphagia). Because of the insidious disease course, the patients were unable to precisely date the first symptoms. However the onset was after age 40 years in all individuals. Ptosis was the initial symptom in four patients. Simultaneous occurrence of ptosis and swallowing difficulties was reported by one individual and dysphagia was the earliest symptom in another. On neurological examination bilateral symmetric ptosis was invariably present. The ptosis was severe in four patients aged 67 to 82 years and mild in two cases aged 50 and 70 years. Extra-ocular movements were limited in all but the youngest patient. The severity of the limitation was age-related: moderate ophthalmoparesis was observed in two males aged 70 and 67 years, while severe limitation or complete ophthalmoplegia was evident in 3 patients aged 74 and 82 years. Dysphagia was reported by all but the oldest patient. However the pharyngeal reflexes were diminished in the latter. Nasal speech was found in 3 patients aged 82, 74 and 70 years. Facial weakness and asymmetric wasting of masseter muscles was observed in one male aged 70 years. Proximal limb weakness was only encountered in one male patient (subject 4, age 70 years) showing asymmetric

weakness and wasting of shoulder-girdle muscles and bilateral symmetric wasting of quadriceps muscle. In addition the patient had also marked weakness and atrophy of thenar and tibialis anterior muscles (MRC 3). The patient complained about difficulties in climbing stairs, steppage gait and walking without cane was impossible. Interestingly, the mother of subject 4 was reported to have gait disturbances in addition to ptosis and dysphagia. Tendon reflexes were diminished or absent in four patients (see table 1 for individual data). No sensory abnormalities were detected in all affected individuals. The life span was not shortened by the disease. The earliest reported age of death of the deceased family members was 70 years. The mother of subject 3 died at the age over 90 years. Molecular genetic testing in all affected individuals revealed non-GCG elongation in the first exon of PABPN1 gene. We found the genotype (GCG)₆(GCA)₃(GCA)₃GCG which has not been reported so far in OPMD patients (figure 2 from Halle). The (GCA)₃ repeats were heterozygously present in all affected individuals and were not found in the four unaffected family members from whom DNAs were available.

We report the first Bulgarian family with OPMD. Diagnosis was made on the family history, clinical features and confirmed genetically by finding GCA repeat expansion in PABPN1 gene. To our knowledge, this is the first OPMD family with (GCG)₆(GCA)₃(GCA)₃GCG genotype. Despite the unusual genotype, our patients presented with the classical clinical symptoms. Our findings and previous studies suggest that neither the type of trinucleotide repeats, nor the size of the expansions sufficiently explain the observed phenotypic variability in OPMD.

SCIENTIFIC PRESENTATIONS AND PUBLICATIONS:

- Mihaylova V., Müller T., Petrova I., Tournev I., Cherninkova S., Walter M., Deschauer M. *Unique PABPN1 gene mutation in a large Bulgarian family with OPMD*. Journal of Neurology, 2008, Apr.; 255 (4):609-11;
- Petrova I., Mihaylova V., T. Müller, Tournev I., Cherninkova S., Walter M., Deschauer M. *Unique (GCA)₃ repeats in a large Bulgarian family with OPMD*. 3th Eastern European Conference on Rare Diseases and Orphan Drugs. Rare Diseases: prevention, diagnosis, treatment, Plovdiv, 1-2 March, 2008;
- Petrova I., Mihaylova V., Cherninkova S., Ivanov I., Walter M., Tournev I. *Clinical and genetic study of a large Bulgarian OPMD family*. Xth National Neurological Congress, Sofia, 7-9 June 2007. Abstract in Bulgarian Neurology, 3, 2007.

2.6. Contract No. 4/2007 – Medical University of Sofia

SCIENTIFIC DIRECTION IN ACCORDANCE WITH THE CLASSIFICATION ENCLOSED:

Immune system

TITLE OF THE RESEARCH PROJECT: HLA class II genetic polymorphism in patients with antiphospholipid syndrome

FINANCIAL SUPPORT PERIOD: 2007

LEADING SCIENTIST: Prof. Marta Petrova Baleva, MD, DSc

RESEARCH TEAM:

- Prof. Fani Georgieva Martinova, MD, DSc; Pirogov Hospital;
- Assoc. Prof. Regina Djerassi, MD, PhD; Clinic of Nephrology, University Hospital Alexandrovska;

- Assist. Prof. Milena Krasimirova Nikolova, MD, PhD; Clinic of Nephrology, University Hospital Alexandrovska;
- Assoc. Prof. Maria Todorova, MD, PhD; Department of Pathophysiology, Medical University, Sofia.

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE: 1431 Sofia, 1 G. Sofiiski Str., Tel. +359 2 923 05 43

ORGANIZATION UNIT: University Hospital Alexandrovska, Sofia

RESULTS (abstract):

We isolated DNA from 100 healthy persons and 22 patients with antiphospholipid syndrome (APS). HLA-DR and HLA-DQ tissue typing of 100 healthy unrelated volunteers from the Bulgarian population (52 men aged 20-65 years and 48 women aged 23-63 years) was performed in the Laboratory of Immunogenetics at the Department of Transfusion Hematology and Immunology. HLA-DQ tissue typing was performed in 5 APS patients. The HLA typing was performed using an extraction kit by Protrans, PCR-SSP method with electrophoretic reading with Protrans kits for the healthy persons and PCR-SSO method with AUTO LIPA equipment. The kits used detected the following DRB1* loci: DRB1*01, DRB1*03, DRB1*04, DRB1*07, DRB1*09, DRB1*10, DRB1*11, DRB1*12, DRB1*13, DRB1*14, DRB1*15, DRB1*16, and the following DQB1* loci: DQB1*02, DQB1*03, DQB1*04, DQB1*05, DQB1*06.

In the group of healthy volunteers we found high prevalence of the following loci: DRB1*03 – 88%, DQB1*05 – 54%, DRB1*11 – 49%, DQB1*02 – 35%; the least prevalent loci in this group were: DRB1*09 – 1%, DRB1*12 – 2%, and DRB1*15 – 9%. The following four types of antiphospholipid antibodies were investigated in patients with primary and secondary APS: anticardiolipin, anti-beta-2-glycoprotein-I, antiphosphatidylserine and antiannexin V antibodies. These antibodies were investigated in the Laboratory of Clinical Immunology, University Hospital Alexandrovska. High levels of antiphospholipid antibodies were detected as follows: IgG anticardiolipin antibodies – in 50% of the patient, IgM anticardiolipin antibodies – 27%, IgG anti-beta-2-glycoprotein-I antibodies – 18%, IgM anti-beta-2-glycoprotein-I antibodies – 13 %, IgG antiphosphatidylserine antibodies – 27%, IgM antiphosphatidylserine antibodies – 13%. None of the APS patients had high levels of antiannexin V antibodies.

SCIENTIFIC PRESENTATIONS AND PUBLICATIONS:

- Baleva M., Martinova F. *Antiphospholipid syndrome and HLA*. Rheumatology, 2008, (in press).

2.7. Contract No. 18/2006 – Medical University of Sofia

SCIENTIFIC DIRECTION IN ACCORDANCE WITH THE CLASSIFICATION ENCLOSED:
Infections. Microbiology. Molecular Biology and Genetics. Tropical Medicine

TITLE OF THE RESEARCH PROJECT: Virological and molecular-biological investigation on spreading of rotavirus infection among childhood in Bulgaria and clinical run of the illness

FINANCIAL SUPPORT PERIOD: 2006

LEADING SCIENTIST: Assoc. Prof. Mayda Mihaylova Mitova – Tiholova, MD, PhD, Director of Department of Infectious Diseases, Medical University, Sofia

RESEARCH TEAM:

- N. Korsun - MD, PhD, Assistant Professor, National Reference Laboratory on Enteroviruses at The National Centre for Infectious and Parasitic Diseases – Sofia;
- Z. Kalvachev – MD, PhD, A Head of Laboratory on Enteroviruses at The National Centre for Infectious and Parasitic Diseases – Sofia;
- Z. Mladenova – biologist, National Reference Laboratory on Enteroviruses at The National Centre for Infectious and Parasitic Diseases – Sofia;
- L. Andonova, MD, Chief Assist. Professor, Department of Infectious Diseases, Medical University, Sofia;
- A. Mangarov - MD, PhD, A Chef Doctor of Pediatric Department, Hospital of Infectious Diseases “Prof. Ivan Kirov”, Sofia;
- S. Aleksieva, MD, Pediatric Department, Hospital of Infectious Diseases “Prof. Ivan Kirov”, Sofia.

ORGANIZATION UNIT: Medical faculty, Department of Infectious Diseases, Hospital “St. Ivan Rilski”, Sofia; Hospital of Infectious Diseases “Prof. Ivan Kirov”, Sofia; National Reference Laboratory on Enteroviruses at The National Centre for Infectious and Parasitic Diseases – Sofia

RESULTS:

606 diarrhial samples were collected and analyzed for rotavirus presence by latex- agglutination test, immunochromatographic test, ELISA and polyacrylamide gel electrophoresis (PAGE). Rotavirus was found in 239 (39.4%) of the cases. All fecal samples were examined microbiologically for pathogenic intestinal flora and determined as negative. After extraction of viral RNA, 78 RV-positive samples were positive for G and P genotype through seminested-RT-PCR. The most common type was the latest worldwide found G9P[8]. A mix rotavirus infection was proved (G1+G2, G2+G3, G1+G9 and G1+G4). Epidemiological and clinical data show:

1. Rotaviruses are a leading etiological factor for acute gastroenteritis in children under 5 years in our country.
2. The most common age of prevalence of rotastroenteritis is between four months and two years.
3. The highest seasonal peak of cases of rotavirus diarrhea is observed in January-May.
4. A significantly higher percentage of RV-positive samples are found in boys as compared to girls.
5. The clinical features of the rotavirus infection, analyzed in 73 children under 5 years of age, hospitalized in different regions of the country show the following major symptoms: elevated temperature, vomiting, diarrhea and dehydration. The following combinations of symptoms were determined: diarrhea, vomiting and temperature; diarrhea and vomiting; and diarrhea and temperature. The most common form of severity of the disease is the moderately severe form in this studied group of children. Therapy against dehydration and diet with lactose-free milk were the basic treatment methods in children with rotavirus gastroenteritis.

SCIENTIFIC PRESENTATIONS AND PUBLICATIONS:

- Tiholova M, Korsun N., Mangarov A., Naydenova N., Aleksieva S., Mladenova Z. *Rotavirus gastroenteritis – Clinical and virological investigations*. Meditsinski pregled. 2007, 2, 57-61;

- Tiholova M, Korsun N., Mangarov A., Naydenova N., Aleksieva S., Mladenova Z. *Rotavirus gastroenteritis*. Report on the 3rd national conference for infectious disease. Varna, 13-15 October 2006;
- Korsun N., Mladenova Z., Andonova L., Petrov P., Petkova L., Tiholova M., Cherveniakova T. *A new approach (RT-PCR) for etiological diagnosis of enterovirus in cases of serous meningitis and meningoencephalitis*. Report at the 5th National congress of Clinical Microbiology and Infectology, Plovdiv, 19- 22 April, 2007;
- Mladenova Z., Korsun N., Tiholova M. *Spreading and strain determination of rotaviruses in Bulgaria through 2006*. Report at the 5th national congress of Clinical Microbiology and Infectology, Plovdiv, 19- 22 April, 2007;
- Tiholova M., Nenova M., Stoicheva M. *Treatment of acute intestinal infectious disease in adults and children*. Consensus of the Bulgarian society of Infectious diseases. 3rd National conference for infectious disease. Varna, 13-15 October 2006;
- Tiholova M, Korsun N., Mangarov A., Naydenova N., Aleksieva S., Mladenova Z. *Clinical and virological investigations of children with rotavirus gastroenteritis*. 25th Annual Meeting of the European Society for Pediatric Infectious Diseases, Porto, Portugal, May 2-4, 2007;
- Tiholova M, Korsun N., Mangarov A., Naydenova N., Aleksieva S., Mladenova Z., Kalvatchev N. *Clinical and virological investigations of children with rotavirus gastroenteritis*. VI International Congress of Medical Sciences. Sofia, Bulgaria. 10-13 May, 2007 Suppl. To issue 1/2007, Vol. LIX: 105.

2.8. Contract No. 42/2006 – Medical University of Sofia

SCIENTIFIC DIRECTION IN ACCORDANCE WITH THE CLASSIFICATION ENCLOSED:
Molecular Biology and Genetics. Immune System. Gerontology

TITLE OF THE RESEARCH PROJECT: Genetic polymorphism of nk receptors and their ligands – relevance for the functional activity of nk cells in aging

FINANCIAL SUPPORT PERIOD: 2006

LEADING SCIENTIST: Prof. Elissaveta Jordanova Naumova, MD, PhD, DSc

RESEARCH TEAM:

- Assist. Prof. Milena Ivanova Ivanova, PhD;
- Assist. Prof. Snezhina Mihailova Mihailova, MD, PhD;
- Assoc. Prof. Anastassia Petrova Mihaylova, PhD;
- Kalina Lazarova Penkova, MD;
- Krassimir Stoyanov Vizev, MD;
- Anelia Hristova Tzvetanska, MD, PhD.

ORGANIZATION UNIT: Medical University, Department of Clinical Laboratory and Clinical Immunology, Central Laboratory of Clinical Immunology, University Hospital “Alexandrovska”, Sofia

RESULTS:

In the present study, a complex genetic approach was applied in order to investigate the role of KIR and HLA polymorphism in elderly individuals from the Bulgarian population and to evaluate the relevance of these factors for human longevity. Results from the present study showed that 2 haplotypes: A*0101-B*5101-DRB1*1101 and A*0201-B*1801-DRB1*1601 are associated with longevity in the Bulgarian population. For different autoimmune diseases in the Bulgarian population were found these haplotypes protective. Analysis of KIR gene profiles in elderly and young individuals identified 4 new KIR gene profiles belonging to AB group (A1Bx, AxBx, A3Bx, AxB4) and 1 AxAx profile that might be population-specific. One of these haplotypes is found only in elderly group. Comparative analysis between elderly individuals and young controls did not show statistically significant differences in KIR gene, ligand and receptor/ligand distribution. However, some differences were observed in the two studied groups that could imply a possible role of KIR polymorphism in the healthy aging. Our results showed association between the level of CMV IgG antibodies and KIR gene polymorphism. Lower frequency of activating KIR2DS5 allele and A1B10 profile were observed among individuals with higher CMV IgG titer.

SCIENTIFIC PRESENTATIONS AND PUBLICATIONS

- Naumova E., et al. *Report on the immunogenetics of aging*. 14th International HLA and Immunogenetics Workshop. Tissue Antigens 69, 2007, S1, 304-311;
- Naumova E., et al. *Immunogenetics of Aging – contribution to understanding the immune dysfunction at old age*. 21st European Immunogenetics and Histocompatibility Conference, Barcelona, Spain, May 5-8, 2007. Tissue Antigens 69, 2007, 5, 394-395.

2.9. Contract No. 8/2006 – Medical University of Sofia

SCIENTIFIC DIRECTION IN ACCORDANCE WITH THE CLASSIFICATION ENCLOSED: Biochemistry. Metabolism. Cancer: Biology, Epidemiology, Therapy

TITLE OF THE RESEARCH PROJECT: Assessment of levels of amino acids, polyamines, metanephrines and catecholamines in serum and urine samples in patients with carcinoma of the bladder, adenocarcinoma of the prostate and BPH

FINANCIAL SUPPORT PERIOD: 2006 г.

LEADING SCIENTIST: Assist. Prof. Stefan Svetozarov Petrov, Department of Chemistry and Biochemistry, Medical Faculty

RESEARCH TEAM:

- Assoc. Prof. Chavdar Krumov Slavov, MD, Department of Urology, UMHAT “Alexandrovska”
- Elenko Petkov Popov, Department of Urology, UMHAT, “Alexandrovska”
- Valentin Stoychev Lozanov, Department of Chemistry and Biochemistry, Medical Faculty
- Lyudmila Vladimirova Mateva, Department of Chemistry and Biochemistry, Medical Faculty

ORGANIZATION UNIT: Medical University-Sofia, Medical Faculty, Department of Chemistry and Biochemistry

RESULTS:

There were studied samples (serum and urine) from 57 patients divided in three groups: 24 with carcinoma of the bladder, 6 with adenocarcinoma of prostate, 27 with Benign Prostatic Hyperplasia and 11 controls. We developed a simple, simultaneous and sensitive HPLC–fluorescent assay of amino acids,

polyamines, catecholeamines and metanephtrines. All analyses were carried out after derivatization with 9-fluorenylmethyloxycarbonyl chloride (Fmoc-Cl). In patients with carcinoma of the bladder, adenocarcinoma of prostate and Benign Prostatic Hyperplasia the level of spermine in urine samples is higher than in control group. The level of metanephtrines in patients with urological malignancies is more than four times higher compared with healthy individuals. The concentration of spermine and metanephtrines could be used as clinical markers in uro-genital malignancies.

SCIENTIFIC PRESENTATIONS AND PUBLICATIONS:

- Slavov C., et al. *Assessment of levels of amino acids, polyamines, metanephtrines and catecholamines in serum and urine samples in patients with carcinoma of the bladder, adenocarcinoma of the prostate and BPH*. 28th Congress of the Société Internationale d'Urologie, Cape Town, South Africa, November 12-16, 2006, Journal of Urology, Volume 68, Supplement 1, Page 299;
- Lozanov V., Benkova B., Mateva L., Petrov S., Popov E., Slavov C., Mitev V. *Single run analysis of amino acids, polyamines, catecholamines and metanephtrines as 9-fluorenylmethyloxycarbonyl derivatives by high performance liquid chromatography*. Department of Chemistry and Biochemistry, Medical University of Sofia, 2 Zdrave Str, 1431 Sofia, Bulgaria. Department of Urology, UMHAT "Alexandrovska", Medical University of Sofia, 1 St. G. Sofiisky Str., 1431 Sofia, Bulgaria. (In press).

2.10. Contract No. 30/2006 – Medical University of Sofia

SCIENTIFIC DIRECTION IN ACCORDANCE WITH THE CLASSIFICATION ENCLOSED:
Cancer: Biology, Epidemiology, Therapy. Endocrine Glands

TITLE OF THE RESEARCH PROJECT: Analysis of BRAF^{T1796A} mutation in aspirates from thyroid nodules as additional tool to fine-needle diagnosis and prognosis of papillary thyroid cancer

FINANCIAL SUPPORT PERIOD: 2006

LEADING SCIENTIST: Assoc. Prof. Roussanka Dimitrova Kovatcheva, MD, PhD

RESEARCH TEAM:

- Ass. Prof. Daniela Nikolova Baltadjieva, MD, PhD, MBAL "Alexandrovska";
- Radina Stefanova Ivanova, MD, PhD, Chief of Laboratory of Pathomorfology, USBAL "Acad. Ivan Pentchev";
- Assist. Prof. Milena Ivanova Ivanova, MD, PhD, MBAL "Alexandrovska";
- Chief Assist. Prof. Ralitzia Borislavova Ivanova, MD, USBAL "Acad. Ivan Pentchev".

ORGANIZATION UNIT: USBAL "Acad. Ivan Pentchev", Department of Thyroid and Metabolic Bone Diseases, 6 Damian Gruev Str., 1303 Sofia; Tel/Fax: +359 2 987 28 95 Mobile: +359 898 608 602; e-mail: roussanka_kov@yahoo.com

RESULTS:

Somatic mutations in BRAF gene occur in many human cancers. Mutations are restricted to the kinase domain of the BRAF gene at multiple sites located in exons 11 and 15. More than 80% of these mutations are attributable to a single-base thymidine substitution at the nucleotide position 1796 with adenosine (T1796A), which leads to the conversion of valine at codon 599 to glutamic acid and as a consequence - constitutive activation of the kinase.

Thirty nine patients with nodular goiter were included in the study - 33 females and 6 males depending on the echographic structure of the nodules. Fine needle biopsy (FNB) was performed on 41 thyroid nodules and 2 lymph nodes. The 14 patients with malignant cytology were verified histologically. BRAF gene mutations were studied in all patients: 13 with papillary thyroid cancer (PTC), 1 with medullary thyroid cancer (MTC) with lymph node metastasis and 25 with benign cytology.

Genomic DNA was extracted from the FNB material. Exons 11 and 15 of the gene were amplified by primer mix VariantSeqr™ Resequencing System (AB, USA). The sequencing of the amplified regions was performed by Big Dye Terminator kit (AB, USA) on ABI 3100 automatic sequencer. No mutations were detected in exon 11 of the BRAF gene. T1796A BRAF mutation in exon 15 was detected in 9 from 13 cases with PTC (69.2%) and in none of the benign nodules. Similar results are published by other investigators.

It is not clear why BRAF mutation is observed only in PTC, whereas RAS is mutated in both benign and malignant thyroid neoplasms. The detection of T1796A BRAF mutation only in PTC suggests that mutated *BRAF* gene may play a role in the induction of PTC oncogenesis.

SCIENTIFIC PRESENTATIONS AND PUBLICATIONS:

- Kovatcheva R., Baltadjieva D. *BRAF^{T1796A} mutation in thyroid tumors – a new perspective for diagnosis and prognosis of papillary thyroid cancer.* Endocrinologia, 2005, 10, 183-189;
- Kovatcheva R., Baltadjieva D., Ivanova R., Ivanova M. *Analysis of BRAF^{T1796A} mutation in aspirates from thyroid nodules as additional tool to fine-needle diagnosis of papillary thyroid cancer.* 2nd International Congress on Immune Mediated Diseases, September 10 – 15, 2007, Moscow (submitted).

2.11. Contract No. 21/2006 – Medical University of Sofia

SCIENTIFIC DIRECTION IN ACCORDANCE WITH THE CLASSIFICATION ENCLOSED:
Cancer: Biology, Epidemiology, Therapy. Gastrointestinal Tract

TITLE OF THE RESEARCH PROJECT: Investigation the changes in the serum levels of some cytokines during and after thermodestruction and alkochohization of the primary and metastatic liver tumor

FINANCIAL SUPPORT PERIOD: 2006

LEADING SCIENTIST: Prof. Zaharii Alexandrov Krastev, MD, DSc

RESEARCH TEAM:

- Assist. Prof. Bojidar Cvetanov Tomov, MD.

ORGANIZATION UNIT: University Hospital “Sv. Ivan Rilski”, Clinic of Gastroenterology

RESULTS:

Aim: To evaluate the serum levels alterations of IL-6, HGF, VHGF and TGFβ1 during and after thermodestruction of liver tumors and to compare them with those in health people.

Materials and methods: It was performed high frequency thermodestruction (6) or percutan ethanol application (4) in 10 patients with primary liver tumors (5) or solitary colorectal metastases (5). The serum levels of IL-6, HGF, VHGF and TGFβ1 in all patients was examined on the day before manipulation, immediately before and on the 3-rd hour after manipulation as well as on the 1-st, 2-nd and 7-th day after manipulation. The same exams were performed in 10 health controls.

Results: We didn't estimate any difference between serum levels of IL-6 on the day before and immediately before manipulation ($p=0.779$). Serum levels of IL-6 in treated patients increased significantly on the 3rd hour after manipulation, and continued elevation on the 1st ($p=0.017$) and on the 2nd day ($p=0.013$). On the 7th day the IL-6 level decreased but didn't reach initial values ($p=0.037$). The serum levels of IL-6 in patients with liver tumors were significantly higher than those in healthy controls ($p=0.01$). There was no difference between serum levels of IL-6 in patients with primary or metastatic liver tumors ($p=0.831$), as well as between serum IL-6 levels and the kind of manipulation ($p=0.210$). We didn't estimate significant variations in the serum levels of HGF, VHGF and TGF β 1 in the course of the manipulations. We did not observe a difference in these levels between health people and treated patients as well.

Conclusion: There are significant unidirectional changes in the serum levels of IL-6 after destruction of primary or metastatic liver tumors.

SCIENTIFIC PRESENTATIONS AND PUBLICATIONS:

- Tomov B., Aleksiev A., Krastev Z., et al. *Dynamics in changes of IL-6 serum levels in destruction of Liver tumors*. Preliminary results. XI National Congress of Ultrasound in Medicine, Varna, Bulgaria, 11-13 October 2007, 17-18, Diagnostic and Therapeutic Ultrasound, 2, 2007.

2.12. Contract No. 28/2006 – Medical University of Sofia

SCIENTIFIC DIRECTION IN ACCORDANCE WITH THE CLASSIFICATION ENCLOSED:
Cancer: Biology, Epidemiology, Therapy. Molecular Biology and Genetics

TITLE OF THE RESEARCH PROJECT: Investigating the role of *XRCC1* и *XRCC3* gene polymorphisms for developing early normal tissue morbidity after pelvic irradiation for cervical and endometrial cancer

FINANCIAL SUPPORT PERIOD: 2006

LEADING SCIENTIST: Aleksei Slavkov Savov, PhD, Molecular Medicine Center, Medical University – Sofia

RESEARCH TEAM:

- Radka Petrova Kaneva, PhD, Molecular Medicine Center, Medical University- Sofia;
- Prof. Tatjana Dimitrova Hadjieva, MD, DSc, A Head of the Department of Radiotherapy, University Hospital "Tsaritsa Joanna";
- Zahari Ivanov Zahariev, MD, University Hospital "Tsaritsa Joanna", Clinic of Oncotherapy, Department of Radiotherapy;
- Elitsa Petkova Encheva, MD, PhD student, Medical University, Clinical center of Nuclear medicine and Radiotherapy, University Hospital "Tsaritsa Joanna"; Clinic of Oncotherapy, Department of Radiotherapy;
- Iglia Todorova Yordanova, PhD student, Molecular Medicine Center, Medical University – Sofia.

ORGANIZATION UNIT: Molecular Medicine Center, Medical University – Sofia

RESULTS (abstract):

Purpose: To investigate the association of five polymorphisms in two DNA repair genes *XRCC1* (Codon 194 Arg/Trp; Codon 280 Arg/His; Codon 399 Arg/Gln) and *XRCC3* (Codon 241 Thr/Met; IVS5-14 17.893) with the development of acute side reaction after pelvic irradiation for gynecologic malignancy.

Materials and Methods: The sample included 125 women with cervical or endometrial cancer, recruited from 2006 to 2008. External beam radiotherapy was delivered to all patients as primary or adjuvant treatment after surgery. The total dose ranged from 50 to 56 Gy. The acute normal tissue morbidity in the pelvic area was evaluated using the NCI CTAEC v.3.0. DNA was isolated from venous blood and RFLP analysis performed for genotyping. The side effects were subdivided into gastrointestinal and genitourinary. The patients reactions were separated in two groups: “no or slight reactions” (grade 0 and 1) and “moderate and severe reactions” (grade 2 and 3).

Results: Seventy seven patients experienced moderate and severe gastrointestinal reactions, while 48 patients had no or slight reactions. The moderate and severe genitourinary reactions were found in 48 patients while 77 patients had no or slight reactions. No grade 4 reactions were seen in the series.

Significant association was found between *XRCC1* Codon 280 Arg/His and moderate and severe genitourinary side effects. The genotype G/G has a protective role, while the presence of mutated allele enhance the radiosensitivity ($p=0.0045$). No significant difference was found for the other *XRCC1* and the investigated *XRCC3* gene polymorphisms.

Conclusion: The results of the present study support the contribution of *XRCC1*, but not *XRCC3* gene for the occurrence of early genitourinary reaction after gynecologic pelvic irradiation.

SCIENTIFIC PRESENTATIONS AND PUBLICATIONS:

- Encheva E., et al. *Association analysis of XRCC1 and XRCC3 polymorphisms with normal tissue reactions after pelvic irradiation*. European Association for Cancer Research EACR-20 meeting, Lyon, France, 5-8 July 2008, poster presentation;
- Encheva E., et al. *XRCC1 and XRCC3 genes polymorphisms in association with early normal tissue morbidity after radiotherapy for gynecological malignancies*. ESTRO 27, Göteborg, Sweden, 14-18 September 2008, poster presentation.

2.13. Contract No. 36/2006 – Medical University of Sofia

SCIENTIFIC DIRECTION IN ACCORDANCE WITH THE CLASSIFICATION ENCLOSED:
Blood. Blood Diseases. Cancer: Biology, Epidemiology, Therapy

TITLE OF THE RESEARCH PROJECT: The expression of Wilms' (WT1) - and nuclear factor kappa B (NF-kB) transcription factors and their prognostic significance in patients with acute myeloid leukaemia (AML)

FINANCIAL SUPPORT PERIOD: 2006

LEADING SCIENTIST: Assoc. Prof. Spiro Mihaylov Konstaninov, MD, PhD,

RESEARCH TEAM:

- Assoc. Professor Jansaran Usein Hodjadjik, MD, PhD; National Center of Hematology and Transfusiology, Sofia, Clinic of hematology;
- Assoc. Professor Dontcho Baichev Dontchev, MD, PhD; National Center of Hematology and Transfusiology, Sofia, Clinic of hematology;

- Assoc. Professor Mimoza Tzvetanova Staneva, MD, PhD; National Center of Hematology and Transfusiology, Sofia, Clinic of hematology;
- Branimir Vladimirov Spasov, MD, PhD student; National Center of Hematology and Transfusiology, Sofia, Clinic of hematology;
- Tzvetan Uliev Alaikov, MD; University Hospital "St. Anna"; Clinic of Internal Diseases.

ORGANIZATION UNIT: Faculty of Pharmacy; Medical University – Sofia, 2 Dunav Str., 1000 Sofia

RESULTS:

Chemosensitivity of leukemic blast cells was investigated, as well as co-expression of Wilms' transcription factor (wt1) and nuclear factor – kappa B (NF- κ B) in patients with acute myeloid leukemia (AML). Samples of peripheral blood and hematopoietic bone marrow were analyzed. The concomitant expression of the molecular markers was estimated in 21 AML patients. In addition, ten peripheral blood samples from healthy donors and bone marrow samples from 5 patients with non-hematological diseases were collected as non-leukemic controls. There was no wt1 and NF- κ B expression in the control peripheral blood samples. Only one control bone marrow sample of a patient with non-hematological disease showed weak NF- κ B expression. In 57.1% (12/21) the expression of wt1 was not detected, in 19% (4/21) weak expression was found, and in 23.8% (5/21) of AML patients' strong expression was recorded. The expression of NF- κ B was negative in 47.6% (10/21), weak expression was observed in 23.8% (5/21), and 28.5% (6/21) of AML patients showed strong expression of the molecular marker.

Chemo-sensitivity was analyzed in 10 patients. Patients lacking wt1-expression showed better chemo-sensitivity towards all investigated drugs. Resistance towards Cytosinaraioside and Vepeside and good sensitivity towards Idarubicine was shown in cells from AML patients with weak wt1-expression. AML derived cells with strong wt-1 expression showed weak chemosensitivity towards Idarubicine and Mitoxatrone and were resistant towards Cytosinarabioside and Vepeside too.

SCIENTIFIC PRESENTATIONS AND PUBLICATIONS:

- Spasov B., et al. *Experimental in vitro investigation of the chemo-sensitivity of AML derived cells*. VIth National Conference of Clinical Hematology – Malignant Lymphomas; Plovdiv, Bulgaria; October 20-22, 2005; p 36;
- Spasov B., et al. *Wt1 expression and chemo-sensitivity correlations in patients with acute myeloid leukemia*. VII^{ma} National Conference of Clinical Hematology – Myeloid Neoplasms; Pleven, Bulgaria; October 12-14, 2006; p 30;
- Spasov B., et al. *Wilms' tumor protein (WT1), multidrug resistance gene (MDR) and FLT3-internal tandem duplication (FLT3-ITD) expression in patients with de novo acute myeloid leukemia (AML)*. The 11th World Congress on Advances in Oncology and 9th International Symposium on Molecular Medicine; Crete, Greece; October 12-14, 2006; p S57.

2.14. Contract No. 30/2007 – Medical University of Sofia

SCIENTIFIC DIRECTION IN ACCORDANCE WITH THE CLASSIFICATION ENCLOSED:
Blood. Blood Diseases. Cancer: Biology, Epidemiology, Therapy

TITLE OF THE RESEARCH PROJECT: In vitro investigation of the chemosensitivity and expression of antiapoptotic factors in mononuclear cells from patients with chronic lymphocytic leukemia and multiple myeloma

FINANCIAL SUPPORT PERIOD: 2007

LEADING SCIENTIST: Assoc. Prof. Spiro Mihaylov Konstantinov, MD, PhD

RESEARCH TEAM:

- Assoc. Prof. Spiro Mihaylov Konstantinov, MD, PhD; Faculty of Pharmacy, Medical University of Sofia;
- Tzvetan Yuliev Alaikov, MD; University Hospital “St. Anna”; Clinic of Internal Diseases;
- Chief Assist. Prof. Georgi Tzvetanov Momekov, PhD; Faculty of Pharmacy, Medical University of Sofia;
- Deyan Yordanov Yosifov, PhD student; Faculty of Pharmacy, Medical University of Sofia;
- Theodora Nikolaeva Athanassova, BSc; Faculty of Pharmacy, Medical University of Sofia.

ORGANIZATION UNIT: Faculty of Pharmacy; Medical University – Sofia, 2 Dunav Str., 1000 Sofia

RESULTS (abstract):

The antineoplastic activity of Fludarabine, Bendamustine, Vincristine, Erufosine and Anthracyclines as well as other additional drugs was evaluated in primary cell cultures of mononuclear cells, isolated from peripheral blood or bone marrow from patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL) and multiple myeloma (MM). Fludarabine and Bendamustine showed high efficacy against cells from patients with CLL. The frequency rate of Bcl-2 positive CLL patients was very high (90%). Analogical data were obtained for NF-kB (about 70% positive probes). Within the probes from patients with MM similar high expression rate for Bcl-2 and NF-kB was found as well. Due to the short time period for follow up and to the relatively lower number of investigated patients (n=19) it is not possible to estimate the prognostic impact of both molecular markers, but the data about the antitumor activity of their inhibitors (e.g. curcumin) confirmed their role as pharmacological targets.

SCIENTIFIC PRESENTATIONS AND PUBLICATIONS:

A scientific paper will be prepared after final evaluation of the data obtained and after completion of the follow up of the disease outcome of each patient involved.

2.15. Contract No. 20/2006 – Medical University of Sofia

SCIENTIFIC DIRECTION IN ACCORDANCE WITH THE CLASSIFICATION ENCLOSED:
Cardiovascular System. Endocrine Glands. Immune system

TITLE OF THE RESEARCH PROJECT: Evaluation of the cardio-vascular risk of young men aged 17-20 y according to some adipocytokines, prothrombogenic and proinflammatory factors

FINANCIAL SUPPORT PERIOD: 2006

LEADING SCIENTIST: Chief Assist. Prof. Maria Koleva Todorova, MD, PhD

RESEARCH TEAM:

- Assoc. Prof. Konstantin Nicolov Ramshev, MD, PhD; Head of the Clinic for Intensive Care, Military Academy, Sofia, 3 Georgi Sofiiski Str.;
- Prof. Marta Petrova Baleva, MD, DSc; Head of Laboratory of Immunology, Clinic of Allergology, Alexandrovska University Hospital, Medical University, 1 G. Sofiiski Str., 1431 Sofia;

- Professor Alexander Georgiev Stoynev, MD, DSc; Head of a Laboratory for cardio-vascular pathology, Department of Pathophysiology, Medical University, 1 G. Sofiiski Str., 1431 Sofia;
- Chief Assist. Prof. Zdravko Assenov Kamenov, MD, PhD; Clinic of Endocrinology, Alexandrovska University Hospital, 1 G. Sofiiski Str., 1431 Sofia;
- Zorka Nacheva Ramsheva, MD.; Head of Laboratory of Enzymology, Military Medical Academy, 1 G. Sofiiski Str., Sofia.

ORGANIZATION UNIT: Department of Pathophysiology, Medical University, 1 G. Sofiiski Str., 1431 Sofia, Bulgaria

RESULTS:

Ninety one young men aged 17-20 years were included in the study. They were divided in two groups according to their BMI: group with BMI<25 and a group with BMI>25. Height, weight, BMI, waist/hip ratio and the % fat mass were measured. The following parameters were determined: blood pressure, leptin, adiponectin, antiphospholipid antibodies Acl, Aps, anti-beta2GPI of G and M isotype, THF-alpha, IL-6, TC, TG, HDL-c, LDL-c, hsCRP, creatinin, uric acid, free testosterone, IRI, blood glucose and HOMA- index.

Results and conclusions:

- A tendency for an increase of the young men with overweight and obesity at the age 17-20 years is observed;
- Insulin sensitivity is significantly lower in the group with BMI>25 compared to the subjects with normal BMI;
- There is an unfavorable constellation of significantly higher leptin and significantly lower adiponectin levels in the group of overweight subjects;
- The significantly higher hsCRP and IL-6 levels and tendency to higher levels of TNF-alpha observed in overweight young men is unfavorable as to the state of subclinical inflammation;
- All tested antiphospholipid antibodies are in normal range and there is no significant difference between the two groups;
- In the group with BMI>25 there is a significant positive correlation between BMI and SBP, TC and Acl M; positive correlation between hsCRP and fasting blood glucose and TG. In both groups there is a negative correlation between BMI and adiponectin levels.

SCIENTIFIC PRESENTATIONS AND PUBLICATIONS:

- Kamenov Z., Christov V., Todorova M. *The metabolic syndrome*. Physical medicine and rehabilitation. 2006;
- Todorova M, Baleva M. *Some recent insights into the prothrombotic mechanisms of antiphospholipid antibodies*. Curr. Med. Chem, 2007.

2.16. Contract No. 16/2007 – Medical University of Sofia

SCIENTIFIC DIRECTION IN ACCORDANCE WITH THE CLASSIFICATION ENCLOSED:
Gastrointestinal Tract

TITLE OF THE RESEARCH PROJECT: Study of the presence of *Helicobacter pylori* in the oral cavity in patients positive in the gastrointestinal tract

FINANCIAL SUPPORT PERIOD: 2007

LEADING SCIENTIST: Prof. Zaharii Alexandrov Krastev, DSc

RESEARCH TEAM:

- Vladimir Panov, MD, PhD student; Institut of experimental pathology and parasitology, BAS;
- Assoc. Prof. Liudmila Boyanova; Department of Microbiology, Medical University of Sofia;
- Prof. Ilarion Ianchev; Institut of experimental pathology and parasitology, BAS;
- Assia Krasteva, MD, PhD student; Faculty of Dental Medicine Sofia, Medical University of Sofia.

ORGANIZATION UNIT: Clinic of gastroenterology, UMBAL "St. Ivan Rilski", 15 Acad. Ivan Geshov Bulv., 1431 Sofia, Tel.: +359 2 952 63 19

RESULTS (abstract):

Totally, 36 specimens from the oral cavity of 25 patients with dental and/or gastroduodenal diseases were evaluated by culture and rapid urease test and afterward, for the HLO (*Helicobacter*-like organisms), by immunofluorescence with monoclonal antibodies and PCR. In addition, 58 specimens from the oral cavity of 54 patients with dental and/or gastroduodenal diseases were evaluated by PCR directly in oral specimens. One *H. pylori* strain was isolated from a 9-year-old child with gingivitis and chronic gastritis. The strain was *H. pylori* positive by the immunofluorescence and PCR for *H. pylori* gene *ureA* and carried the virulence gene *cagA* as well as the more toxigenic genotype *vacA* s1 m2. Two other HLO (*Helicobacter*-like organisms) strains were isolated from adults and were positive by the immunofluorescence; however without a PCR confirmation, they could not be identified at species level. *H. pylori* were not detected by the PCR directly in the oral specimens of 54 patients, seven of whom were evaluated and were negative by culture. The second dental plaque specimen from the previously (two years ago) positive child was negative by the culture and PCR directly in the oral specimen. This can suggest a transitory presence of *H. pylori* in the oral cavity. Virulent *H. pylori* strains can be present, although seldom and probably transitory, in oral specimens from patients with chronic dental or gastroduodenal diseases or both. It is necessary to optimize the technique, mostly the method of taking the specimens, the type of the population, the selective media and the primers for PCR of *H. pylori*.

SCIENTIFIC PRESENTATIONS AND PUBLICATIONS:

Scientific publications

- Boyanova L., Panov V., Yordanov D., Markovska R., Marina M., Gergova G., Ivanova K., Panayotov St., Mitov I., Kantarjiev T., Krastev Z. *Helicobacter pylori* in the oral cavity. Pilot study. Hepatogastroenterol. 2008; No.1:3-10.

Scientific presentations

- Panov V., Boyanova L., Yordanov D., Gergova G., Marina M., Markovska R., Ivanova K., Panayotov St., Brankova N., Levterova V., Kantarjiev T., Mitov I., Krastev Z. *Isolation of Helicobacter pylori from the oral cavity of a Bulgarian child.* (Poster) 8-th Annual Assembly of IMAB and 3-rd National Congress of Immunology. 8 - 11 May 2008, Varna, Bulgaria.

SCIENTIFIC DIRECTION IN ACCORDANCE WITH THE CLASSIFICATION ENCLOSED:
Endocrine Glands. Cardiovascular System

TITLE OF THE RESEARCH PROJECT: 24-hour ambulatory blood pressure monitoring in patients with type 2 diabetes mellitus

FINANCIAL SUPPORT PERIOD: 2006

LEADING SCIENTIST: Assoc. Professor Tsvetalina Ivanova Tankova, MD, PhD

RESEARCH TEAM:

- Assoc. Prof. Iliana Atanassova Borisova, MD, PhD – Head of Department of Clinical laboratory and Laboratory of immunology and medical genetics, Clinical Center of Endocrinology, Medical University Sofia;
- Rositza Grigorova Shigarminova, MD, University Hospital “Acad. Ivan Penchev”, Department of Hypothalamo-pituitary and adrenal diseases;
- Nevena Iankova Chakarova, MD, PhD student, Department of Diabetology, Clinical Center of Endocrinology, Medical University Sofia.

ORGANIZATION UNIT: Medical Faculty, Clinical Center of Endocrinology, University Specialized Hospital for Active Treatment in Endocrinology, Department of Diabetology

RESULTS:

Twenty-four hour blood pressure monitoring was performed in 97 patients with type 2 diabetes mellitus (51 males and 46 females), of mean age 51.9 ± 12.8 years and mean duration of the disease 9.3 ± 6.5 years, without a history of hypertension, renal disease or use of antihypertensive drugs for any reason. Mean diurnal, mean awake and mean nighttime blood pressure were measured. Albumin/creatinin ratios in two morning samples, as well as HbA1c and serum lipids were measured. Statistical analysis was performed with SPSS version 10.0.

Hypertension was diagnosed in 39.2% of the considered “normotensive” subjects, in the rest 60.8% of them blood pressure was within the normal range. Fourteen of the hypertensive subjects demonstrated isolated systolic hypertension, the other 24 presented with combined systolic and diastolic hypertension. Significant difference in the pulse pressure was found between the hypertensive and the normotensive group. Dipping profile was found in 67.2% of the subjects, the rest 32.8% of them were defined as non-dippers. Non-dipping phenomenon was observed in 25% of the normotensive subjects and in 44% of the hypertensive ones. A significant difference in the albumin/creatinin ratio was found between the two non-dipping groups – those with hypertension and those with normal arterial pressure. An important correlation was found just between albuminuria and nighttime diastolic pressure ($r=0.38$, $p<0.05$). Dyslipidemia was present in 55% of the hypertensive subjects and in 31% of the normotensive ones. No correlation was found between circadian rhythm, mean diurnal blood pressure and lipid parameters neither in the normotensive, nor in the hypertensive subjects.

A significant number of “normotensive” type 2 diabetic patients at high cardiovascular risk - hypertension and/or non-dipping profile, can be defined by means of the 24-hour blood pressure monitoring. An important correlation was found between mean nighttime diastolic blood pressure and albumin/creatinin ratio, pointing out the importance of this parameter as a marker of hypertension. The proper diagnosis of hypertension provides initiation of adequate therapy. We consider the 24-hour ambulatory blood pressure monitoring in type 2 diabetic patients considered as “normotensive” as a method of great importance for the accurate evaluation of their cardiovascular risk.

SCIENTIFIC PRESENTATIONS AND PUBLICATIONS:

Several articles are planned to be published in the journals “Endocrinology” and “Science Endocrinology”:

- Tankova T., Chakarova N., Stoinev N., Shigarminova R., Atanasova I. *24-hour ambulatory blood pressure monitoring as a method for the diagnosis of arterial hypertension in type 2 diabetic patients*. Science Endocrinology, 2007, (in press);
- Tankova T., Chakarova N., Stoinev N., Shigarminova R., Atanasova I., Aslanova N., Karapeeva M. *Circadian blood pressure rhythm in “normotensive” type 2 diabetic patients and cardiovascular risk markers*. Endocrinologia, 2007, (in press);

The results of the study will be presented at the Annual Meeting of the Bulgarian Society of Endocrinology in October 2007.

- Tankova T., Chakarova N., Stoinev N., Shigarminova R., Atanasova I., Aslanova N., Karapeeva M. *Circadian blood pressure rhythm in “normotensive” type 2 diabetic patients and cardiovascular risk markers*.

2.18. Contract No. 26/2006 – Medical University of Sofia

SCIENTIFIC DIRECTION IN ACCORDANCE WITH THE CLASSIFICATION ENCLOSED:
Endocrine glands

TITLE OF THE RESEARCH PROJECT: Role of some cytokines and adhesion molecules as predictive markers for diabetes mellitus type 2 and cardio vascular disease

FINANCIAL SUPPORT PERIOD: 2006

LEADING SCIENTIST: Assoc. Prof. Iliana Atanasova Borisova, MD, PhD

RESEARCH TEAM:

- Boika Andreeva Milcheva, MD;
- Assoc. Prof. Tzvetalina Ivanova Tankova, MD, PhD;
- Nina Leonova Jivkova, chemist, research scientist.

ORGANIZATION UNIT: University hospital of Endocrinology and Gerontology, Medical University, Medical Faculty, Sofia, 6 Damian Gruev Str.

RESULTS (abstract):

There is emerging evidence that the chronic low grade inflammation plays a role in metabolic obesity pathogenesis by a chronic activation of natural immunity leading to a glucose tolerance impair and accelerated atherogenesis by an enhanced expression of proinflammatory molecules, cytokines and adhesion molecules. The aim of our study is to evaluate the significance of some acute phase molecules, cytokines and adhesion molecules in obesity and arterial hypertension (AH) as C-reactive protein (hsCRP), sCD40L, sICAM-1, IL-6, sVCAM-1, E-selectin. For this purpose we studied 15 healthy subjects, mean age 34+/-9.5 years, 5 males and 10 females, BMI 21+/- 1.9 and compared with two patient groups with metabolic syndrome with impaired glucose tolerance or diabetes mellitus type 2 and without arterial hypertension (group 1) and with arterial hypertension (group 2) documented with 24-hour holter monitoring. Group 1 included 25 patients, mean age 45+/- 14 years, 11 females and 14 males, BMI =33+/- 4.6. Group 2 consisted of 23 patients, mean age 47 +/-12 years, 15 females and 7 males, BMI 36 +/- 7.2. hsCRP, sCD40L, sICAM-1, IL-6, sVCAM-, E-selectine were measured in sera by ELISA.

Our results show:

- Metabolic obesity is associated with significantly higher serum levels of hs CRP (r.1- $p < 0.0001$, gr.2 $p = 0.0022$) compared to healthy subjects without association with AH ($p = 0.2277$);
- sCD40L differs significantly in patients with AH compared with those without AH ($p < 0.0035$) and does not differ in accordance with obesity ($p = 0.1984$);
- E-selectin is significantly higher in patients with arterial hypertension and metabolic obesity ($P < 0.0001$) and does not differ in accordance with obesity;
- IL-6 is undetectable in healthy subjects and is elevated in all patients with metabolic obesity independently of arterial hypertension. sICAM is also associated with metabolic obesity but not with the presence of AH;
- sVCAM does not show statistical differences and correlation with the studied parameters;
- In conclusion, hsCRP, IL-6, sICAM are significantly elevated in metabolic obesity, while sCD40L and E-selectin serum elevation is associated with arterial hypertension. The future precision of the prognostic value of these parameters needs to increase the number of patients, to compare them with gynoid obesity and to follow them after clinical compensation.

SCIENTIFIC PRESENTATIONS AND PUBLICATIONS:

In stage of preparing publications and presentations

2.19. Contract No. 16/2006 – Medical University of Sofia

SCIENTIFIC DIRECTION IN ACCORDANCE WITH THE CLASSIFICATION ENCLOSED:
Endocrine Glands

TITLE OF THE RESEARCH PROJECT: Anti-müllerian hormone in women with obesity and polycystic ovary syndrome

FINANCIAL SUPPORT PERIOD: 2006

LEADING SCIENTIST: Chief Assist. Prof. Anelia Tomova Kirilova, MD, PhD

RESEARCH TEAM:

- Assoc. Prof. Filip Tzonev Kumanov, MD, PhD;
- Assoc. Prof. Georgi Kiriolov Georgiev, MD, PhD;
- Ralitzia Nicoilaeva Robeva, MD, PhD student.

ORGANIZATION UNIT: USHATE “Akad. I. Penchev”, Clinical Centre of Endocrinology, Sofia

RESULTS:

To determine the changes of anti-müllerian hormone (AMH) in women with polycystic ovary syndrome (PCOS) we investigated 22 patients with this disorder and compared their results to those of 20 healthy women at the same age without hyperandrogenism. The AMH levels in women with PCOS (42.34 ± 6.42 pmol/L) were significantly elevated in comparison with those of the controls (21.58 ± 3.41 pmol/L), $p < 0.01$. AMH concentrations in the overweight patients were with 32.16% higher compared to the normal weight women, but the difference was not statistically significant. After metformin therapy

2550 mg per day during 6 months the concentrations of AMH decreased with 19.78%, but not significantly.

A significant inverse correlations were found in the controls between the serum levels of AMH and insulin concentrations ($r=-0.452$, $p<0.05$) as well as homeostasis model assessment (HOMA) index ($r=-0.613$, $p<0.05$). In the women with PCOS we observed a positive correlation of the basal insulin levels with testosterone, free testosterone, body weight, BMI, waist circumference and with systolic blood pressure.

In conclusion, the serum levels of AMH are increased in women with PCOS and AMH measurement can offer a marker with high specificity and sensitivity for PCOS.

SCIENTIFIC PRESENTATIONS AND PUBLICATIONS:

- Robeva R., et al. *The Antimulerian hormone - physiological characteristics and application into clinical practice*. Akush Ginekol, 45, 2006, 7, 50-54;
- Tomova A., et al. *Antimulerian hormone in women with polycystic ovary syndrome*. Savr. Med., 2007, in press.

НАУЧНИ ПРОЯВИ:

- Tomova A. et al. *Anti-Mullerian hormone in women with polycystic ovary syndrome before and after metformin therapy*. 10th European Congress of Endocrinology, Berlin, Germany, 3-7 May 2008. Abstract № 0219.

2.20. Contract No. 31/2006 – Medical University of Sofia

SCIENTIFIC DIRECTION IN ACCORDANCE WITH THE CLASSIFICATION ENCLOSED:
Endocrine glands

TITLE OF THE RESEARCH PROJECT: Clinico-laboratory features and evolution of the subclinical hypothyroidism

FINANCIAL SUPPORT PERIOD: 2006

LEADING SCIENTIST: Alexander Shinkov, MD

RESEARCH TEAM:

- Prof. Anna-Maria Borissova, MD, DSc;
- Assoc. Prof. Roussanka Kovatcheva, MD, PhD;
- Assoc. Prof. Iliana Atanassova, MD, PhD;
- Chief Assist. Prof. Ralitsa Ivanova, MD;
- Chief Assist. Prof. Anna Sarafova, MD.

ORGANIZATION UNIT: Medical University – Sofia, Clinical Centre of Endocrinology, University Hospital of Endocrinology

RESULTS (abstract):

Hypothyroidism (HT) was found in 165 of the screened 2415 subjects. Ninety-five with elevated TSH, 33 with levothyroxine substituted known HT, 45 with suppressed TSH were included. Twenty-four subjects with TSH<2.5 mUI/l and negative TPO titers served as controls. FT4 was measured and

subgroups with overt HT (oHT) (n=22), subclinical HT (SHT) (n=73), overt hyperthyroidism (13) and subclinical hyperthyroidism (27). Serum lipids, calcium, osteoprotegerin and osteocalcin were measured. Seventy-five of the HT subjects were contacted within 16-18 months and blood was drawn for TSH, TPO, FT4, OPG and OC.

Waist circumference and BMI were significantly higher in the HT groups than in the controls as were anti-TPO in the HT and hyperthyroid subjects. Abdominal obesity was also more prevalent in HT. Dyslipidemia was present in all groups except the hyperthyroid. OPG was significantly higher in HT and hyperthyroidism than in the controls (5.57 and 7.72 vs. 3.79, $p<0.05$) and OC was higher in the hyperthyroid and in the substituted HT group (11.38 ± 5.18 , 11.58 ± 5.67 and 13.56 ± 8.44 vs. 8.44 ± 3.8 , $p<0.05$). OPG and OC were significantly higher in the postmenopausal women than in the premenopausal. Total cholesterol and LDL correlated positively with TSH. The depressive and anxiety scores showed no difference between the groups.

At follow up TSH returned spontaneously to normal in 60% of SHT subjects and none of them developed oHT. TSH normalized in 3 of the oHT. Anti-TPO was significantly lower in the euthyroid at follow-up than in those with persistent HT. OPG increased in those with persistent HT but did not change in the other subjects.

SCIENTIFIC PRESENTATIONS AND PUBLICATIONS:

PAPERS:

- Shinkov A. *Thyroid and Bone Metabolism. Influence of the Clinical and Subclinical Disorders of Thyroid Function*. Endocrinologia, 11, 2006, 4, 132-140;
- Shinkov A., Atanassova I., Borissova A-M., Kovatcheva R., Vlahov J., Aslanova N., Vukov M., Dakovska L. *Increased serum osteoprotegerin but not osteocalcin in subjects with hypothyroidism*. Endocrinologia, 13, 2008, 1, 5-15.

CONFERENCE PRESENTATIONS:

- Shinkov A., et al. *Osteoprotegerin levels in subjects with hypothyroidism*. Eleventh National Symposium of Endocrinology, Plovdiv 25-27 October 2007;
- Shinkov A., et al. *Osteoprotegerin and spontaneous course of subclinical hypothyroidism*. 33 Annual Meeting of the European Thyroid Association, Thessaloniki, 20-24 September, 2008 (accepted for poster presentation);
- Shinkov A., et al. *Menopausal status as a key determinant of osteoprotegerin and osteocalcin levels in women*. International Conference on osteoporosis and bone research, Oct 22-25, 2008, Beijing (Accepted for poster presentation).

2.21. Contract No. 36/2007 – Medical University of Sofia

SCIENTIFIC DIRECTION IN ACCORDANCE WITH THE CLASSIFICATION ENCLOSED:
Endocrine Glands. Cardiovascular System

TITLE OF THE RESEARCH PROJECT: 24-hour ambulatory blood pressure monitoring in subjects with prediabetes

FINANCIAL SUPPORT PERIOD: 2007

LEADING SCIENTIST: Assoc. Prof. Tsvetalina Ivanova Tankova, MD, PhD,

RESEARCH TEAM:

- Assoc. Prof. Iliana Borisova Atanasova, MD, PhD; USHATE, Sofia;
- Rositsa Grigorova Shigarminova, MD; USHATE, Sofia;
- Nevena Yankova Chakarova, MD, PhD student; MU, Sofia;
- Nikolay Alexandrov Stoynev, MD, PhD student; MU, Sofia.

ORGANIZATION UNIT: University Specialized Hospital for Active Treatment in Endocrinology “Acad. I. Penchev”, Department of Diabetology, Clinical Center of Endocrinology, Medical Faculty

RESULTS (abstract):

Arterial hypertension is found in 26 subjects (52%) – 16 with impaired fasting glucose (IFG), and 10 with impaired glucose tolerance (IGT). Twenty non-dippers are found – 12 in the group with IFG (42.8%) and 8 in the group with IGT (36.3%). Anthropometric parameters do not show statistically significant differences between normotensive and hypertensive subjects.

In the group with IFG no correlation is found between albuminuria (expressed as MCR) and mean arterial pressure (MAP). In subjects with IGT positive correlation is found for MCR with day and 24-hour values of MAP but no correlation is found with night values. In subjects with IFG positive correlation is found between fasting blood glucose values and day, night and 24-hour values of MAP, while no correlation is established between blood glucose values at 120 min and MAP. Positive correlation is established in the group with IGT between blood glucose levels at 120 min and day, night and 24-hour values of MAP, while fasting blood glucose values correlate only with 24-hour MAP values.

Both in subjects with IFG and IGT HbA1c demonstrate positive correlation with day, night and 24-hour MAP values. Total cholesterol levels show positive correlation with day and 24-hour MAP values in IGT subjects, while the correlation is weaker in the group with IFG. No correlation with MAP is found for triglycerides and HDL levels.

SCIENTIFIC PRESENTATIONS AND PUBLICATIONS:

Publication:

- Стойнев Н., Чакърова Н., Даковска Л., Танкова Ц. *Амбулаторно мониториране на артериалното налягане при лица с предиабет и диабет*. Ендокринология 2008 (под печат).

Scientific presentations:

- Стойнев Н., Чакърова Н., Танкова Ц. *Амбулаторното мониториране на артериалното налягане като метод за диагностициране на артериална хипертония при лица с предиабет и захарен диабет*. 12-и Национален Симпозиум по Ендокринология, 12-14 юни, 2008, Пловдив;
- Stoynev N., Chakarova N., Tankova T. *Anthropometric parameters and microalbuminuria in normotensive and hypertensive subjects with prediabetes*. Central European Diabetes Congress, 19-20.06.2008, Plovdiv.

2.22. Contract No. 22/2006 – Medical University of Sofia

SCIENTIFIC DIRECTION IN ACCORDANCE WITH THE CLASSIFICATION ENCLOSED:
Pain. Anesthesiology and Resuscitation

TITLE OF THE RESEARCH PROJECT: A comparison between three analgesics protocols – the most optimal and effective postoperative pain treatment after gynecological operations

FINANCIAL SUPPORT PERIOD: 2006

LEADING SCIENTIST: Prof. Ivan Donchev Smilov, MD, DSc

RESEARCH TEAM (Director of Studies):

- Assoc. Prof. Silvi Ljubchov Georgiev, MD, PhD;
- Nadia Ljudmilova Faitondjieva, MD.

ADDRESS OF THE LEADING SCIENTIST: 2 Zdrave Str., 1431 Sofia

ORGANIZATION OF PROJECT IMPLEMENT: University Hospital of Obstetric and Gynecology “Maichin dom”

RESULTS:

We achieved a good quality of analgesia in investigated groups. Dynastat, Profenid and Perfalgan were safe and effective for postoperative pain relief in gynecology. The best results we received in the group with Profenid, following with pain treatment with Dynastat and Perfalgan. We observed statistically significant differences with respect to the requirement of Morphine administered by PCA i.v. between the groups with Profenid and Perfalgan.

In conclusion we can state that NSAID's are drugs, which have very important role in the treatment regimens of acute pain as sole agents in cases of low to mild pain and also, in concept of “multimodal analgesia” in cases of severe pain. A balanced analgesic regimen using both an opioid and non-opioid has the advantage of decreased opioid dose, which thereby reduces the risk of adverse reaction.

SCIENTIFIC PRESENTATIONS:

- Smilov I., N. Faitondjieva, D. Uzunova. *Perfalgan reduces consummation of morphine after abdominal gynaecological surgery*. “Pain in Europe V”, 5th Congress of the European Federation of IASP® Chapters (EFIC), Istanbul, Turkey, September 13-16, 2006.

2.23. Contract No. 35/2007 – Medical University of Sofia

SCIENTIFIC DIRECTION IN ACCORDANCE WITH THE CLASSIFICATION ENCLOSED:
Pain. Anaesthesiology and Resuscitation

TITLE OF THE RESEARCH PROJECT: Current problems of the prehydration treatment in subarachnoid anaesthesia for Caesarean section – comparison of the efficiency of crystalloid and colloid solutions

FINANCIAL SUPPORT PERIOD: 2007

LEADING SCIENTIST: Prof. Ivan Donchev Smilov, MD, DSc

RESEARCH TEAM:

- Assoc. Prof. Silvi Ljubchov Georgiev, PhD;
- Assist. Prof. Yurii Marinov Petkov, MD;
- Roumiana Batova, MD, PhD student.

ORGANIZATION UNIT: University Hospital of Obstetrics and Gynecology “Maichin dom”, Sofia

RESULTS:

The objective of this clinical study was to essay the haemodynamic response to subarachnoid anaesthesia for scheduled Caesarean section of pregnant patients at term who were prehydrated with either lactated Ringer solution or HAES Steril 6%. 45 patients took part in the study, randomized in two groups with similar demographic characteristics. In general the level of sensory block in the two groups was similar, as well as the preoperative haemodynamic indices – blood pressure and heart rate. A significant difference was established in terms of blood pressure after the spinal anaesthesia: 64% of the patients who received a prehydration with a crystalloid solution manifested arterial hypotension as opposed to 30% in the colloid group. In addition, the patients in the group with crystalloid prehydration reached significantly lower values of blood pressure. As a consequence the consumption of ephedrine in that group was significantly higher. There was no significant difference in the quantity of additional crystalloid infusions, in the number of patients manifesting nausea or vomiting as well as in the utilization of atropine. The well-being of the newborns estimated by the Apgar scores on the first and fifth minute and by the pH of umbilical artery also showed no significant difference between the two groups. As a conclusion, the results from the study confirm that the prehydration with HAES Steril 6% provides better intraoperative haemodynamic stability compared to that with lactated Ringer solution.

2.24. Contract No. 19/2006 – Medical University of Sofia

SCIENTIFIC DIRECTION IN ACCORDANCE WITH THE CLASSIFICATION ENCLOSED:

Infections. Microbiology

TITLE OF THE RESEARCH PROJECT: Clinical, virological and molecular-biological investigation on the role of the enteroviruses in the etiology of some neuroinfections in Bulgaria

FINANCIAL SUPPORT PERIOD: 2006

LEADING SCIENTIST: Chief Assist. Prof. Lyubena Georgieva Andonova, MD

RESEARCH TEAM:

- Assoc. Prof. Mayda Mihaylova Tiholova, MD, PhD, Director of Infectious Departure;
- Assoc. Prof. Neli Stoyanova Korsun, MD, PhD;
- Assoc. Prof. Snejana Ivanova Gjurova, MD, PhD;
- Assoc.Prof. Zlatko Nikolov Kalvachev, MD, PhD;
- Zornitza Valentinova Mladenova, biologist;
- Atanas Hristov Mangarov, MD, PhD;
- Svetla Radkova Alexieva, MD.

ORGANIZATION UNIT: Medical faculty, Chair of Infectious Diseases, Hospital “St. Ivan Rilski”, Sofia, National Reference Laboratory on Enteroviruses at The National Centre for Infectious and Parasitic, Diseases – Sofia, Hospital of Infectious Diseases “Prof. Ivan Kirov”, Sofia

RESULTS:

Enteroviruses (EVs) are the most common causes of aseptic meningitis (AM) and encephalitis. The rapid etiologic diagnosis of enteroviral neuroinfections is important from the point of view of therapy, prognosis and epidemiologic measures. The aim of the present survey was to study the spreading of enteroviral neurological infection’s incidences among children and adults in 2006 in Bulgaria, as well as to compare two diagnostic methods. 96 patients with AM and 28 patients with encephalitis aged 6 months - 75 years hospitalized in different regions in Bulgaria during 2006 were included in this study. A

total number of 114 stool specimens and 62 cerebrospinal fluids (CSF) were tested by virus isolation of EV in cell cultures. The method RT-PCR was used for the first time in Bulgaria for detection of EV RNA in CSF tested.

Viral cultures were positive in 16 (12.7%) cases of neuroinfections. Different EV serotypes were isolated. RT-PCR results were positive in 24 (38.7%) of CSF tested. The clinical and paraclinical survey results of patients with proved EV RNA in CSF were analysed.

EVs play an important role in the etiology of neuroinfections among the children and adults in Bulgaria. RT-PCR is more rapid and sensitive than viral culture for detection of enteroviral RNA in CSF that has diagnostic value.

SCIENTIFIC PRESENTATIONS AND PUBLICATIONS:

Prepared for publication:

- Korsun N., et al. *Viral Meningitides Caused by Enteroviruses in Bulgaria in 2006 – a Virological and Clinical Investigation*. Meditsinski pregled, 2007, 3 (in print).

Scientific presentations:

- Korsun N., et al. *Comparison of the Viral Cultures and the Reverse Transcription-PCR Assays for Rapid Detection of Enterovirus RNA in Cerebrospinal Fluids of Patients with Neuroinfections in Bulgaria*. International Meeting on Emerging Diseases and Surveillance (IMED). Vienna, Austria, 23-25.02.2007, pp 98-99;
- Korsun N., et al. *New Approach (RT-PCR) for Etiological Diagnosis of Enteroviruses in Cases of Viral Meningitides and Encephalitides*. Report at the Vth National Congress in Clinical Microbiology and Infectology. Plovdiv, 19 – 22 April, 2007.

2.25. Contract No. 38/2007 – Medical University of Sofia

SCIENTIFIC DIRECTION IN ACCORDANCE WITH THE CLASSIFICATION ENCLOSED:

Infections. Microbiology

TITLE OF THE RESEARCH PROJECT: May *Chlamydia trachomatis* be an aetiological agent of chronic prostatic infection?

FINANCIAL SUPPORT PERIOD: 2007

LEADING SCIENTIST: Daniel Valentinov Iordanov, MD, Department of Microbiology

RESEARCH TEAM:

- Assist. Prof. Vessela Vaskova Ouzounova, MD; Department of Microbiology;
- Chief Assist. Prof. Iana Haralambieva Haralambieva, MD, PhD; Department of Microbiology;
- Michael Nenov Nikolovski, MD, Department of Urology;
- Assoc. Prof. Iordanka Velikova Ouzounova, MD; Department of Urology.

ORGANIZATION UNIT: Faculty of Medicine, Department of Microbiology, 2 Zdrave Str., 1431 Sofia, Tel: +359 2 951 53 17; +359 2 9172 580

RESULTS (abstract):

The aim of the study was to establish the prevalence of *Chlamydia trachomatis* in 150 patients with chronic complaints about the prostate and to evaluate the role of this bacterium in the process of inflammation of the gland. In order to diagnose the prostatitis premessage and postmessage test was performed, culture and PCR of urethral secrets were done. In 83 cases *Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Proteus*, *Pseudomonas* and *Staphylococcus* were isolated and accepted as causative agent of chronic bacterial prostatitis and included in Category II of prostatitis according NIH classification. In 67 patients Category III was supposed. Of them only 52 showed symptoms of inflammation. Just these patients were more likely to have *C. trachomatis* infection. The results from the PCR and the cell culture for *C. trachomatis* showed 4 and respectively 3 positive probes. In comparison with the total number of participants in the study – 150, the prevalence of *C. trachomatis* in the patients with chronic problems from the prostate gland is only just 2.66% (4 positive PCR probes). In comparison with the number of patients included in Category III of prostatitis – 67, the prevalence of *C. trachomatis* is 5.97%. Even more higher is the percent of *C. trachomatis* in the group CPPS with inflammation signs – 7.69% (from 52 urethral swabs 4 were positive by PCR and 3 by cultivation and immunofluorescence). In spite of the lack of consensus among the researchers on the actual role of chlamydial infection in the pathogenesis of chronic prostatitis we are of the opinion that *C. trachomatis* may be accepted as one of the etiological agents of chronic prostatic infection. And we highly recommend the testing for this infection.

SCIENTIFIC PRESENTATIONS AND PUBLICATIONS:

Scientific paper, in press:

- Ouzounova-Raykova V., Iordanov D., Mitov I., Georgiev M., Ouzounova I. *PCR and immunofluorescence as reliable methods for detecting Chlamydia trachomatis infection from urethral swabs and the role of the bacterium in the process of progression of chronic prostatitis*. Urology, vol. 14, №3, 2008. (In Press).

Scientific report:

- Ouzounova-Raykova V., Mizgova G., Ouzounova E., Mitov I. *Evaluation of the role of Chlamydia trachomatis in chronic prostatic infection*. 29th Congress of the SIU, 2-6.09.2007.

2.26. Contract No. 43/2007 – Medical University of Sofia

SCIENTIFIC DIRECTION IN ACCORDANCE WITH THE CLASSIFICATION ENCLOSED:
Infections. Microbiology

TITLE OF THE RESEARCH PROJECT: Clinical, virological and molecular-genetic analysis on caliciviral infection in Bulgaria

FINANCIAL SUPPORT PERIOD: 2007

LEADING SCIENTIST: Assoc. Prof. Mayda Mihailova Tiholova – Mitova, MD, PhD

RESEARCH TEAM:

- Assoc. Prof. Nelly Stoyanova Korsun, MD, PhD, Head of NOL of Enteroviruses – NCIPD;
- Zornica Valentinova Mladenova, biologist, NOL of Enteroviruses – NCIPD;
- Atanas Mangurov, MD, PhD, SHATInfD "Professor Ivan Kirov";
- Svetla Aleksieva, MD, SHATInfD "Professor Ivan Kirov";
- Nikolai Kalvatchev, student, MF, MU – Sofia.

ORGANIZATION UNIT: Department of Infectious diseases, parasitology and tropical medicine, Faculty of Medicine – MU, Sofia, SHATInfD "Professor Ivan Kirov"

RESULTS

Norovirus was detected in 36 (26.3%) faecal samples from the outbreak in Samokov. Viral etiology was proved in 219 (46.6%) sporadic diarrheal cases. Among them, group A rotaviruses was found in 28.9% (136/470), noroviruses in 11.9% (56/470), adenoviruses in 7.7% (36/470) and astroviruses in 0.2% (1/470). Norovirus affected mostly the children aged 7-36 months and predominated between February and April 2007.

Background: Norovirus is one of the most important viruses that cause acute nonbacterial gastroenteritis in humans. Until the beginning of 2007 in Bulgaria norovirus diagnostic was not performed and no data on norovirus spread were available. The aim of the present study is to provide information on the prevalence of noroviruses in Bulgaria, the clinical and epidemiological characteristics of cases, and the genotypes characterization of circulating norovirus strains.

Materials and Methods: A total of 133 faecal samples from the outbreak in Samokov and 470 faecal samples from children under 7 years of age suffering from severe gastroenteritis from 9 hospitals in Bulgaria were analysed using enzyme immunoassays (ELISA). Polymerase chain reaction (RT-PCR) and nucleotide sequencing are also used.

Conclusions: The results of the first investigation of noroviruses highlight the important etiologic role of these diarrheal pathogens in Bulgaria as well as the significance of rapid methods for achieving an early diagnosis and immediate epidemiologic measures to avoid epidemic spread.

SCIENTIFIC PRESENTATIONS AND PUBLICATIONS:

Scientific publications

- Korsun N., et al. *Ethiological structure of viral gastroenteritis in hospitalized children in Bulgaria*. Practical pediatrics. 2008, 4; 2-6

Books and monographies

- Korsun N. *Viral enteric infections*. Sofia. Ljubomadrie ed., 2007; 144.

SCIENTIFIC PRESENTATIONS

- Mladenova Z., et al. *Distribution of diarrheal viruses in hospitalized children with acute gastroenteritis in Bulgaria*. 5th World Congress of the World Society for Pediatric Infectious Diseases - WSPID, Bangkok, Thailand, November 15 – 18, 2007, Book of Abstracts, p. 256;
- Geonova T., et al. *Etiology of pediatric viral gastroenteritis in Bulgaria*. 18th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Barcelona, 19-22 April 2008;
- Mladenova Z., et al. *Viral agents detected in hospitalized pediatric gastroenteritis cases*. Second Congress of Virology (Days of Virology in Bulgaria). Sofia, Bulgaria, 28-31 May 2008.

2.27. Contract No. 26/2007 – Medical University of Sofia

SCIENTIFIC DIRECTION IN ACCORDANCE WITH THE CLASSIFICATION ENCLOSED:
Parasitology and Tropical Medicine

TITLE OF THE RESEARCH PROJECT: Development and comparative evaluation of immunodiagnostical methods in patients with Echinococcosis (Hydatid disease)

FINANCIAL SUPPORT PERIOD: 2007

LEADING SCIENTIST: Assoc. Prof. Kamenna Vutova, PhD

RESEARCH TEAM:

- Senior Assist. Prof. Nina Jancheva, MD;
- Prof. Svetlozara Petkova, DSc;
- Assist. Prof. Rossitsa Chipeva, MD.

ORGANIZATION UNIT: Medical University – Sofia

RESULTS (abstract):

Echinococcosis is a severe chronic disease, with long latent period, relapses and in some cases with fatal end. A total of 95 patients, 50 women and 45 men (mean age 46 years, range from 13 to 79 years) with Echinococcosis were studied in parasitological laboratory, Department of Infectious, Parasitic and Tropical Diseases, Medical University – Sofia in 2007-2008. Forty-eight of patients with liver, 21 with lung and 25 with associated Hydatid cysts (spleen, peritoneum, vertebral column and kidney) were investigated. The diagnosis was made by imaging (ultrasound and X-ray) and serology (ELISA, IHA, LAT, IFA and Western blot) methods. The highest sensitivity was achieved by IHA (94.7%) and this reaction was positive in 100% of those with associated form of Echinococcosis. ELISA was positive in 85.3% of patients, LAT – in 92.8% and IFA in 73.7%. With the development and application of two or three serological methods of diagnostics of Echinococcosis and their comparative evaluation a more precise detection of the specific antiechinococcal antibody of this severe parasitosis is achieved.

SCIENTIFIC PRESENTATIONS AND PUBLICATIONS:

- *Development and comparative evaluation of immunodiagnostic methods in patients with Echinococcosis (Hydatid disease).* Abstract is ready for presentation to National conference and publication.

2.28. Agreement No. 4/2006 to Contract No. 10/2005 – Medical University of Sofia

SCIENTIFIC DIRECTION IN ACCORDANCE WITH THE CLASSIFICATION ENCLOSED:
Therapeutic Dentistry

TITLE OF THE RESEARCH PROJECT: Saliva and dental plaque tests of pH and microbial counts of cariogenic microflora in caries - resistant and caries - active subjects

FINANCIAL SUPPORT PERIOD: 2006

LEADING SCIENTIST: Senior Assist. Prof. Dobrina Pavlova Karayashcheva, MD

RESEARCH TEAM:

- Senior Assist. Prof. Dobrina Pavlova Karayashcheva, DMD, Faculty of Dental Medicine, Medical University, Sofia, Department of Conservative Dentistry;
- Sylvyia Lilova Dimitrova, DMD.

ORGANIZATION UNIT: Faculty of Dental Medicine, Medical University, 1431 Sofia,
Department of Conservative Dentistry, 1 St. George Sofiiski Str.

RESULTS:

The results of the study are presented in tables and figures. Table 1 shows the tendency for both enzymes, acid and alkaline phosphatase, and their increased levels in the ahygienic period for both sexes and in caries-active and caries-resistant dental students as well. However, the levels of α -amylase tended to drop during the ahygienic period both in caries-active and caries-resistant subjects and also in both sexes. Statistically significant correlations were found for acid phosphatase and α -amylase for the two test periods when comparing caries-active and caries-resistant subjects, with no differentiation between the two groups in terms of sex. There was a clear tendency for an increase in Ca and P concentrations during the ahygienic period for women, with the exception of P_i levels for the same period in caries-active men where a slight change from 4.29 to 4.27 mmol/l was observed. No statistically significant differences were found for Ca and P for the two periods.

Table 3 and Figure 1 show that salivary pH of all groups returned to normal levels within 30 minutes after a mouth rinse with 5% sucrose solution. The lowest pH level at 5 minutes (pH_{5min}) after the sucrose solution rinse – 5.63 ($*p<0.05$) was recorded for caries-resistant women.

SCIENTIFIC PRESENTATIONS AND PUBLICATIONS:

- Karayashva D., Marinova M., Boteva E. *Salivary enzymes in caries-active and caries –resistant subjects*. Poster presentation in 17-th Assembly of IMAB and the Satellite Symposium of ISC, 3-6 May 2007, Varna – Bulgaria (Supplement 6).

2.29. Contract No. 48/2007 – Medical University of Sofia

SCIENTIFIC DIRECTION IN ACCORDANCE WITH THE CLASSIFICATION ENCLOSED:
Pediatric dentistry

TITLE OF THE RESEARCH PROJECT: Comparative SEM evaluation of dentin of primary and permanent teeth. Tooth tissue alteration after demineralization, deproteinization and application of current adhesive system generation

FINANCIAL SUPPORT PERIOD: 2007

LEADING SCIENTIST: Natalia Christova Grancharova

RESEARCH TEAM:

- Natalia Christova Grancharova.

ORGANIZATION UNIT: Faculty of Dentistry, Department Pediatric dentistry

RESULTS (abstract):

By realization of our study we obtained the following results:

The dentin of primary teeth is significantly more vulnerable after acid etching with different concentration of acid agents in comparison with permanent teeth. Dentin etching of primary teeth with 35% phosphoric acid for 7 seconds leads to complete removal of smear layer. In this sense, etching procedure shortened to half of time, recommended from producers for permanent teeth is suitable for clinical practice. Applying only of deproteinization agent to exposed dentin surface is not enough to eliminate the smear layer, produced after mechanic treatment of dentine. All investigated adhesive systems refer quite differently depending on the kind of tooth structure - enamel or dentin, primary or permanent tooth, and their chemical composition. Deproteinization of demineralized in advance dentin leads to more corroded surface in comparison with that we have got after etching only-funnel shaped dentin channels and wide open secondary tubules on peri- and intertubular dentin and removed collagen. Application of adhesive systems IV and V generation – one bottle on demineralized and deproteinezed

dentin leading to formation of hybrid layer with resin tags. These resin tags are shorter, but thicker and with more expressive funnel shape compared with these formed only after dentin demineralization. These characteristics assume the expectation for achieving more effective bond adhesion after demineralization and deproteinization of dentine substrate.

SCIENTIFIC PRESENTATIONS AND PUBLICATIONS:

- Gateva N. *Comparative SEM evaluation of surface dentin alteration of primary and permanent teeth after acid etching.*

2.30. Contract No. 53/2007 – Medical University of Sofia

SCIENTIFIC DIRECTION IN ACCORDANCE WITH THE CLASSIFICATION ENCLOSED:
Pediatric Dentistry. Immune System. Infections. Microbiology

TITLE OF THE RESEARCH PROJECT: Oral biomarkers investigation and study of the Candida role in the children's oral ecosystem

FINANCIAL SUPPORT PERIOD: 2007

LEADING SCIENTIST: Assoc. Prof. Maya Rashkova, MD, PhD

RESEARCH TEAM:

- Assoc. Prof. Milena Peneva, MD, PhD;
- Prof. Marta Baleva, MD, DSc;
- Assist. Prof. Marieta Beltcheva, MD;
- Senior Assist. Prof. Nina Toneva, MD.

ORGANIZATION UNIT: Faculty of Dental medicine, University of Medicine, Sofia

RESULTS (abstract):

Diversity in the oral ecology, the great numbers of local and common factors, which characterize the biological environment in mouth, as well as general health status of the child keep the balance of the complex and dynamic oral system. All these factors determine the thin border between health and disease in child's organism and oral cavity.

With the present project we tried to study some of these parameters, which we call oral biomarkers. These will become a part of a harmonious system to evaluate the risk of the most frequent oral diseases in child and adolescent age.

Saliva flow, pH, consistency, buffer capacity are saliva markers, which characterize the main fluid oral environment. These are under the influence of the general health and in the same time they have influence on the oral pathology either directly or indirectly by acting upon plaque biofilm.

It was proven that oral Candida is one of the first colonizing microorganisms, immediately after the birth and especially in case children are born at a risky pregnancy, have systematic damages or chronic diseases. Dependences that we have found give us the grounds to accept oral Candida as a marker demonstrating the influence of the common status on the oral eubiosis.

The Lactobacilli studies showed that this species may be accepted also as a marker of the oral risky environment but, unlike Candida, it differs according the local risk factors, like acidity of the environment, carbohydrate clearance, carious etc.

For the first time in Bulgaria a study on secretory immunity was performed as a part of the oral risk environment complex assessment in children with various diseases. Results showed that secretory immunity is stimulated in greater extent by local immunogenic factors and immunopathology processes rather than systemic diseases, such as diabetes.

Creation of a system of oral biomarkers will amend the approach of diagnostics, treatment and prophylaxis of oral diseases in children. Specific purposeful direction of individual oral risk assessment will enable a preventive approach which is very valuable in dental caries, as well as any other oral pathology in children and adolescents.

SCIENTIFIC PRESENTATIONS AND PUBLICATIONS:

- Rashkova M., et al. *Oral Candida – A Marker for the General Health Status of children up to 1 year of age*. (Presentation). 18-th Annual Assembly of IMAB, 8-11 May 2008, Varna, Golden Sands;
- Rashkova M, Toneva N., Belcheva M., Peneva M. *Oral colonization with Candida in new born – Assessment of the risk factors*. (Poster). 18th Annual Assembly of IMAB, 8-11 May 2008, Varna, Golden Sands;
- Rashkova M, Toneva N., Belcheva M. *The effect of the Probiotics dietary supplements - “Imunobor biotic” in the oral ecosystem - a clinical experiment*. (Poster). 18th Annual Assembly of IMAB, 8-11 May 2008, Varna, Golden Sands.

2.31. Contract No. 44/2007 – Medical University of Sofia

SCIENTIFIC DIRECTION IN ACCORDANCE WITH THE CLASSIFICATION ENCLOSED:

Pharmacology and Toxicology. BAS and Drugs

TITLE OF THE RESEARCH PROJECT: Application of Monte Carlo simulation method in population pharmacokinetic analysis of caffeine

FINANCIAL SUPPORT PERIOD: 2007

LEADING SCIENTIST: Prof. Dimitar Nikolov Terziivanov, MD, DSc

RESEARCH TEAM:

- Assoc. Prof. Ivanka Nikolova Atanasova, MD; Bulgarian Drug Agency
- Kristina Vassileva Bozhinova, Senior scientist in analytical chemistry; University MHAT “St. Iv. Rilsky”.

ORGANIZATION UNIT: Faculty of Medicine, Department of Internal Diseases, Clinic of Clinical Pharmacology and Pharmacokinetics, University MHAT “St. Iv. Rilsky”

RESULTS (abstract):

Monte Carlo (MC) simulations method, as a stochastic approach, is a method of transforming non-random problems into random forms for facilitating their solution via statistical sampling of virtual set(s) of data. New horizons for applying an integrated nonparametric population pharmacokinetic (PK) analysis with MC simulations in drug phenotyping of CYP1A2 activity in a set of MC simulated individuals based on our already published data are revealed. The nonparametric population PK analysis provides convincing data about trimodal distribution of CYP1A2 activity in that population of 250 MC simulated subjects with a 10 time points sampling scheme. The results unambiguously support our previous findings derived from a real clinical setting sample of 34 non-related Caucasians who were

sparsely sampled (2 random samples per individual). Each of the clusters (“High”, “Intermediate”, and “Low”) has normal distribution of CYP1A2 activity. Obviously, in no clinical setting it would be possible to sample randomly 250 subjects according to a 10 time points sampling scheme. These results reveal the exceptional usefulness of MC simulation in drug phenotyping when dealing with clinical setting data which are, by their very nature, limited and sparsely distributed.

SCIENTIFIC PRESENTATIONS AND PUBLICATIONS:

- Terziivanov D., Bozhinova K. *Population pharmacokinetics: individualization of dosing regiment*. IV-th International Symposium of Clinical Pharmacology and Therapeutics. Sofia, Bulgaria; 25-26 October 2007; p. 20.
- Terziivanov D., Bozhinova K. *Applications of Monte Carlo methods in clinical pharmacology and therapeutics. The method of Monte Carlo simulations in drug phenotyping*. Journal of Clinical Medicine. (In press).

3 Medico-social aria

3.1. Contract No. 46/2007 – Medical University of Sofia

SCIENTIFIC DIRECTION IN ACCORDANCE WITH THE CLASSIFICATION ENCLOSED:
Endocrine Glands. Cancer: Biology, Epidemiology, Therapy. Social Medicine and Public Health

TITLE OF THE RESEARCH PROJECT: Enhanced Register of Pituitary Tumours

FINANCIAL SUPPORT PERIOD: 2007

LEADING SCIENTIST: Assoc. Prof. Dimitar Dobrinov Tcharaktchiev, MD, PhD

RESEARCH TEAM:

- Chref Assist. Prof. Radina Stefanova Ivanova, MD, PhD;
- Assoc. Prof. Iliana Atanassova Borissova, MD, PhD;
- Assist. Prof. Maria Kostadinova Ianeva, MD;
- Chief Assist. Prof. Emil Slavev Natchev, MD.

ORGANIZATION UNIT: Medical Faculty, Clinical centre of Endocrinology; USBAL “Acad. Ivan Penchev”, 6 Damian Str., 1303 Sofia; Tel.: +359 2 980 71 12, +359 2 987 41 45, +359 2 987 7201 – get through to 277

RESULTS (abstract):

The variables for control of the patient’s condition with pituitary tumors are determined. The variables are precised consulting literature data, under the terms of the requirements of the clinicians and experts – consultants.

The informative values of symptoms and paraclinical data are studied using statistical methods and the minimum data set is defined.

The specialized Information System of the Enhanced Register of Pituitary Tumours in Bulgaria is created. The register is populated with 4645 hospital episodes and the complete data of 310 patients are registered. Special informative WEB site www.medicalnet-bg.org is prepared.

3.2. Contract No. 32/2006 – Medical University of Sofia

SCIENTIFIC DIRECTION IN ACCORDANCE WITH THE CLASSIFICATION ENCLOSED:
Social Medicine and Public Health

TITLE OF THE RESEARCH PROJECT: Birth Order – Possible Factor for Schizophrenia

FINANCIAL SUPPORT PERIOD: 2006

LEADING SCIENTIST: Chief Assist. Prof. Jenia Georgieva Georgieva, master of psychology (MPsy)

ORGANIZATION UNIT: Faculty of Public Health, Department of Preventive Medicine

RESULTS:

This transversal research of patients diagnosed as schizophrenic, living in three central regions of the Bulgarian capital, scopes 66.54% of them, i.e. 181 subjects. Documentary method applied, complemented by other epidemiologic methods. Opposite tendencies established among men and women, as well as among two diagnostic sub-groups: Paranoid schizophrenia (295.3) and Schizo-affective psychosis (295.7). Their negligence when a general relation: birth order – schizophrenia is sought, is suggested to be one of the factors responsible for the often mutually opposite results gathered in this field

of research. The author reports an almost total overlapping of the results shown by men with paranoid schizophrenia and those shown by women with schizo-affective psychosis. On the other hand – overlapping results are found between men diagnosed fewer than 295.7 and women diagnosed fewer than 295.3. Birth order categories of three different types have been explored, the most suitable found to be the positions: “only” child, “last but one” child, “last” child in one’s family of origin. The most expressive tendencies, that have given rise to well-founded hypotheses (one of them based on statistic significance where $p < 0.02$) on the link between birth order and the risk for development of the disorder, have been identified with the men diagnosed under 295.3. And the women diagnosed fewer than 295.7. For them the hypothesis advanced by this research, classifies the risk as lowest among the “only”, followed by the “last but one” (here the first out of 2 children in the family of origin belong, too), and as highest among “last”. With women diagnosed fewer than 295.3 and men diagnosed fewer than 295.7 the tendencies are not well expressed. Here again the birth order position “last” can be referred to as the one most exposed to risk, but the position “only” child is no longer protective. The hypotheses are to be applied to patients living in an urban context.

SCIENTIFIC PRESENTATIONS AND PUBLICATIONS:

- Георгиева Ж. *Семейство, зависимост и взаимозависимост*. Бюлетин на превантивно-информационен център по проблемите на наркоманиите – София 1(18), април 2007, 6-9;
- Георгиева Ж. *Рождена позиция, семейна структура и здраве*. В: Интердисциплинност: проблеми, подходи, решения /Сборник статии/ С., ТЕМТО, 2006, .200-203;
- Георгиева Ж., Маринова В., Георгиева Ц. *Структура на семейството и здраве*. Trakia Journal of Sciences ISSN 1312-1723, 5, № 2, 2007, под печат;
- Petrov I., Georgieva J. *Birth Order and Healthy Ageing*. In: Advances in Gerontology. International Association of Gerontology and Geriatrics. VI European Congress “Healthy and Active Ageing for All Europeans” In the framework of the United Nations Research Agenda on Ageing for the 21st Century, 5-8 July, 2007, Saint Petersburg, Russia, Abstract Book. – Saint Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology of the North-Western Branch of the Russian Academy of Medical Sciences. Санкт Петербург, Эскулап, 2007, 344с. ISSN 1561-9125, 20, №3, 2007, 330.

3.3. Contract No. 6/2006 – Medical University of Sofia

SCIENTIFIC DIRECTION IN ACCORDANCE WITH THE CLASSIFICATION ENCLOSED: New methods. Social Medicine and Public Health

TITLE OF THE RESEARCH PROJECT: Electronic @-ducation of students in healthcare management based on information and communication technologies (ICT)

FINANCIAL SUPPORT PERIOD: 2006

LEADING SCIENTIST: RESEARCH: Prof. Tzekomir Vlaikov Vodenicharov, MD, PhD

RESEARCH TEAM:

- Chief Assist. Prof. Vihren Nikolaev Petkov, MD, PhD, Department of Healthcare management – Faculty of Public Health, Medical University – Sofia;
- Ing. Nikolai Angelov Popov, PhD student, senior assistant in medical informatics and statistics in the department of Health Care Economics – Faculty of Public health, Medical University – Sofia.

ORGANIZATION UNIT: Faculty of Public Health, Medical University – Sofia

RESULTS:

During the realization of the project education using the full potential of multimedia was conducted. They acquired new skills in the field of ICT necessary for the successful completion of the tasks given to them, and the presentation of the results using multimedia. The students were divided in 7 teams. All of them were given the following causes: "Analysis of the work and patient satisfaction with the work of general practitioners (in Bulgaria), and creating a strategic plan for its optimization". Every team independently conducted a poll, stopwatch study, and analyzed the compiled data. For the needs of this project a website was created with address: **www.e-foz.org** using an open source program MoogLe. In the virtual forum on the website the students asked questions pertaining to problems that they had encountered during their teamwork, and discussed possible solutions with the other groups and the faculty staff. During the project the 7 teams have conducted a poll encompassing 441 patients of General practitioners. The students from the regular form of education have viewed or written in the forum a total of 621 times. Some of the groups that were working in faraway from each other (different cities) used Skype, ICQ, and other programs to communicate with each other. They exchanged problems, ideas, solutions, and files in real-time over great distances in order to conduct the task that was given to them.

All of the teams turned in on paper and in digital form their works and presented the results using multimedia presentation to the faculty staff.

SCIENTIFIC PRESENTATIONS AND PUBLICATIONS:

- Popov N., Petkov V. *Application of ICT to student e-ducation in health management*. 20th International Conference on Systems for Automation of Engineering and Research (SAER-2006) Varna, Bulgaria 23-24 September 2006 pg. 155-159;
- Popov N., Petkov V. *Student @-ducation, based on ICT*. European integration youth of Bulgaria and the innovative and informed society Sofia, Bulgaria 18 May 2007;
- Petkov V., Popov N. *New technologies helping in the education of students in healthcare management*. Healthcare management *In print*;
- Popov N., Petkov V. *Results of the pilot project of ICT based @-ducation of students of the Faculty of Public Health, Medical University of Sofia*. *In print*;
- Petkov V., Popov N. *Results of ICT based student e-ducation in health management*. International Conference on Information Technologies, InfoTech 2007, Varna, Bulgaria, 21-22 September 2007, Pending.

3.4. Contract No. 12/2006 – Medical University of Sofia

SCIENTIFIC DIRECTION IN ACCORDANCE WITH THE CLASSIFICATION ENCLOSED:
New Methods

TITLE OF THE RESEARCH PROJECT: Methodology, didactics and technology of the Web-based distance Master of Science program (M.Sc.) in Medical Biochemistry according to the State requirements for organization of the distance form of education

FINANCIAL SUPPORT PERIOD: 2006

LEADING SCIENTIST: Prof. Ganka Kossekova, PhD, DSc

RESEARCH TEAM:

- Assoc. Prof. Alexey Alexeev, MD, PhD, Department of Chemistry and Biochemistry, Medical faculty, Medical University – Sofia;

- Assoc. Prof. Ivan Petrov Ivanov, MD, PhD, Department of Chemistry and Biochemistry, Medical faculty, Medical University – Sofia.

ORGANIZATION UNIT: Department of Chemistry and Biochemistry, Medical faculty, Medical University – Sofia.

RESULTS:

The methodology, didactics and technology of a new Web-based distance Master of Science program (MSc) of Medical Biochemistry have been worked out according to the State requirements for organization of the distance form of education. The concept was elaborated and a pedagogical model, appropriate for medical education was chosen and characterized, namely – problem-solving oriented Web-based learning. This model allows integration of theoretical and clinical disciplines facilitates active self-learning of students and prepares them for life-long professional development. The investigation presents the methods for creation of electronic educational courses by teachers and instructions for the students how to use them. Interdisciplinary interactions resulted in creation of the educational documents required by the Law of Higher education (curriculum for the MSc program, qualification characteristics, and programs of the disciplines included) in different variants depending on level of candidates – bachelors or masters from medical universities (nurses, midwives, etc.), bachelors or masters from non-medical universities (biologists or chemists). The principles of the university rules for introduction of distance learning are worked out. A new university Drupal-based system and site for distance learning have been developed with higher degree of security. All well-functioning options are preserved and new useful options are added concerning searching and communications. The support of the Medical University (grant 12/2006) is gratefully acknowledged.

SCIENTIFIC PRESENTATIONS AND PUBLICATIONS:

- Alexeev A. *Concept for Reconstruction of MUS Portal into UESIE via Creation of New University Hardware Modular Integral System*. International Conference on Computers Systems and Technologies (CompSysTech'07), 2007, Rousse, Bulgaria, Section IV, 1-6;
- Alexeev A., Kossekova G. *Methodology, methods and technology in the Web-based distance Master of Science Program in Medical Biochemistry*. Sofia, 2007, monograph, in the press;
- Abraham, K., Mammen S., Omede K., Roussev A., Kossekova G. *Interactive tests for self-assessment and examination in the Web-based distance Master of Science Program in Medical Biochemistry*. Abstract Book of VI International Congress of Medical Science, 10-13 May, 2007, Sofia, Bulgaria, TRIBUNA MEDICA, Supplement to issue 1/2007, vol. LIX, p. 243;
- Petrov R., Pukalski Ya., Assov S., Ivanov I. *Problem-solving oriented learning in Chemistry – example of a clinical case with vitamin C deficiency*. Abstract Book of VI International Congress of Medical Science, 10-13 May, 2007, Sofia, Bulgaria, TRIBUNA MEDICA, Supplement to issue 1/2007, vol. LIX, p. 244;
- Simeonov D., Jukov N., Alexeev A., Kossekova G. *Web-based dictionary of Biochemistry in the distance Master of Science Program in Medical Biochemistry*. Abstract Book of VI International Congress of Medical Science, 10-13 May, 2007, Sofia, Bulgaria, Tribuna Medica, Supplement to issue 1/2007, vol. LIX, p. 251;
- Ivanov I., Bechev R., Spasov O., Alekseev A., Kossekova G. *Algorythm and preparation of clinical case simulations in the Web-based distance Master of Science Program in Medical Biochemistry*. Abstract Book of VI International Congress of Medical Science, 10-13 May, 2007, Sofia, Bulgaria, TRIBUNA MEDICA, Supplement to issue 1/2007, vol. LIX, p. 245;

- Chunchukova, I., Dosev L., Roussev A., Alekseev A., Kossekova G. *Scope and significance of the clinical case simulations in the Web-based distance Master of Science Program in Medical Biochemistry*. Abstract Book of VI International Congress of Medical Science, 10-13 May, 2007, Sofia, Bulgaria, Tribuna Medica, Supplement to issue 1/2007, vol. LIX, p. 246.
- Minassian, R., Poroyliev N., Batinkov N., Alexeev A., Kossekova G. *Virtual models in Biochemistry for the Web-based distance Master of Science Program in Medical Biochemistry*. Abstract Book of VI International Congress of Medical Science, 10-13 May, 2007, Sofia, Bulgaria, Tribuna Medica, Supplement to issue 1/2007, vol. LIX, p. 247.

3.5. Contract No. 49/2007 – Medical University of Sofia

SCIENTIFIC DIRECTION IN ACCORDANCE WITH THE CLASSIFICATION ENCLOSED:
Social Medicine and Public Health and Gerontology

TITLE OF THE RESEARCH PROJECT: Study the specific professional difficulties and educational needs of health professionals in providing medical and social assistance for adults and older people

FINANCIAL SUPPORTED PERIOD: 2007

LEADING RESEARCH-WORKER: Assoc. Prof. Polina Angelova Balkanska, PhD, Department of Medical Education, Faculty of Public Health

RESEARCH TEAM:

- Prof. Teodor Nikolov Popov, PhD, Department of Medical Education, Faculty of Public Health;
- Assoc. Prof. Margarita Dimitrova Mitova, MD, PhD, Department of Medical Education, Faculty of Public Health;
- Assoc. Prof. Ludmila Naidenova Chakarova, PhD, Department of Medical Ethics and Law, Faculty of Public Health;
- Assoc. Prof., Zaharina Angelova Savova, PhD, Department of Medical Education, Faculty of Public Health;
- Chief Assist. Prof., Sylvia Mladenova Mladenova, PhD, Department of Medical Education, Faculty of Public Health;
- Chief Assist. Prof. Nelly Nikolaeva Petrova, MD, Department of Medical Ethics and Law, Faculty of Public Health;
- Chief Assist. Prof. Dobriana Alexandrova Spassova - Sidzhimova, PhD, Department of Medical Education, Faculty of Public Health.

ORGANIZATION UNIT: Faculty of Public Health, Medical University of Sofia

RESULTS (abstract):

The carried out study establishes and analyses the specific difficulties of the occupational health professionals in providing medical and social assistance for old people, and specifies the educational needs in the field of gerontology and geriatric practice. Respondents are 1875 people in 10 cities across the country. 940 of them are professionals in health care and 935 persons are consumers of health care over 60 years of age. Determined are the main reasons for the difficulties of health professionals in taking care for their patients. For the half of the respondents there is insufficient or missing knowledge of gerontology and geriatric care. Educational needs in medical gerontology are in the following areas: specific manifestations of disease in adult patients, age changes in mentality and behavior,

communication skills for working with adult patients, training in health care for chronically ill and their families, aging prophylaxis.

According to 2/3 of the adult patients respondents communication skills, patience and responsiveness are the mostly needed qualities that health professionals have to possess besides their professional competences for implementation of treatment and care. Regarding to the quality of service that elderly using health services received, in general the ratio satisfied to unsatisfied is 43%: 33%. Nearly ¼ of the respondents are partly satisfied by the health service. The overall assessment that patients give for the care and attitude of health professionals is positive.

Based on the survey data, recommendations for improving the healthcare for elderly and adapting the educational training of health professionals were prepared in order to realize the requirements for competent geriatric care in Bulgaria.

SCIENTIFIC PUBLICATIONS:

- Balkanska P., Mladenova S., Georgiev N. *Professional difficulties of health professionals in caring for patients*. Sestrinsko Delo, 40, 2008, 4, 6-11;
- Balkanska P., Mladenova S., Georgiev N. *Aging Population and guidance in the development of health care*. Sestrinsko Delo, 40, 2008, 4, 30-33;
- Balkanska P. *Problems and trends in the training of professionals providing care for the elderly*. Management and Education, 2008, 4, 3, 76 – 80;
- Balkanska P., Popov S., Mladenova S., et al. *Ageism and psychosocial practices with adults*. Graždanska ideia v deistvie, under the order. Akad. N. Manolov, Publishers TEMPO, Sofia, 2008, 158 – 162;
- Mladenova S., Balkanska P., Popov S., et al. *European priorities of the university education of health professionals in terms of demographic aging*. Anniversary collection «120 years Sofia University «St. Kl. Ohridski» and development of pedagogical science», Publishers Veda - Slovenia - ZHG, 2008, 571 – 578;
- Balkanska P., Georgiev N., Mladenova S. *Educational needs of healthcare professionals in the field of gerontology*. Health Policy and Management (under seal for issue 6, 2008);
- Balkanska P., Georgiev N., Mladenova S. *Self-assessment at the level of knowledge in gerontology professionals in health care*. Interdistsiplinna ideia v deistvie, under the order Akad. N. Manolov, Publishers TEMPO, Sofia, 2008 (under seal);
- Balkanska P., Georgiev N. *Priority directions of health care in terms of demographic transition*. Interdistsiplinna ideia v deistvie, under the order Akad. N. Manolov, Publishers TEMPO, Sofia, 2008 (under seal);
- Balkanska P., Georgiev N., Mladenova S., et al. *Trends in medical training in gerontology*. Anniversary collection «120 years university education – between traditions and new challenges», Publisher SU University, 2008 (under seal);
- Mladenova S., Balkanska P., Georgiev N. *Professional difficulties of the specialists at the houses for old people*. Collection “Preparation, career and social status of social workers”, Publisher SU University, 2008 (under seal);
- Balkanska P., Georgiev N., Mladenova S. *Management of health care at the houses for elderly people with dementia*. Collection “Preparation, career and social status of social workers”, Publisher SU University, 2008 (under seal);

- Balkanska P., Georgiev N., Mladenova S. *When working with the dying elderly*. The Hartford Institute for Geriatric Nursing NYU, 2008 (under seal).

SCIENTIFIC PRESENTATIONS:

- Balkanska P., Popov S., Mladenova S., et al. *Ageism and psychosocial practices with adults*. Interdistiplinna Civic Academy. Twenty-first session nauchnotehnologichna «Contact 2008», Sofia, Bulgaria, June 6, 2008, p. 4;
- Balkanska P. *Urgent need for expansion of educational capacity in the field of gerontology and geriatrics*. Fifth International Conference “National Strategy for Higher Education and the labor market in Bulgaria”, International Business School - Botevgrad, Pravetz, Bulgaria, 13 - 14 June 2008, p. 3;
- Balkanska P. *Problems and trends in the training of professionals providing care for the elderly*. International Conference «Education, science, economics and technology in the global world», Burgas University «Prof. Dr. Assen Zlatarov», Faculty of Social Sciences, Bourgas, Bulgaria, 12-14 September 2008, p. 4;
- Balkanska P., Georgiev N., Mladenova S., et al. *Trends in medical training in gerontology*. Conference «120 years subject pedagogy – traditions and new realities» Sofia University, Kiten, Bulgaria, 20-21 September 2008;
- Balkanska P., Georgiev N., Mladenova S. *Self-assessment at the level of knowledge in gerontology professionals in health care*. Interdistiplinna Civic Academy, Twenty-second session nauchnotehnologichna «Contact 2008», Sofia, Bulgaria, 31 October 2008, p. 2;
- Balkanska P., Georgiev N. *Priority directions of health care in terms of demographic transition*. Interdistiplinna Civic Academy, Twenty-second session nauchnotehnologichna «Contact 2008», Sofia, Bulgaria, 31 October 2008, p. 1;
- Mladenova S., Balkanska P., Georgiev N. *Professional difficulties of specialists at the houses for old people*. Scientific and practical conference with international participation “Preparation, career and social status of social workers”, Faculty of Education, Sofia University Sv. Kl. Ohridski, Sofia, Bulgaria, 7-8 November 2008, p. 5;
- Balkanska P., Georgiev N., Mladenova S. *Prospects in the training of specialists working with the elderly people with dementia*. Scientific and practical conference with international participation “Preparation, career and social status of social workers”, Faculty of Education, Sofia University Sv. Kl. Ohridski, Sofia, Bulgaria, 7–8 November 2008, p. 3;
- Mladenova S., Balkanska P., Popov S., et al. *European priorities of the university education of health professionals in terms of demographic aging*. Conference «120 years Sofia University «St. Kl. Ohridski» and development of pedagogical science», Sofia, Bulgaria, 21-22 November 2008, p. 9.

3.6. Contract No. 56/2007 – Medical University of Sofia

SCIENTIFIC DIRECTION ACCORDING WITH THE CLASSIFICATION ENCLOSED: Dental Public Health

TITLE OF THE RESEARCH PROJECT: Dental health and quality of life

FINANCIAL SUPPORT PERIOD: 2007

LEADING SCIENTIST: Prof. Tcvetko Yolov Yolov, MD, DSc

RESEARCH TEAM:

- Prof. Todor Peev, MD, DSc;
- Senior Assist Prof. Boiko Bonev, MD;
- Chief Assist. Prof. Nikola Damyanov.

ORGANIZATION UNIT: FDM – Sofia , Department of DPH

RESULTS (abstract):

A national epidemiological research was conducted on the people over 20 years of age. Oral examination was carried out on 1219 adults from 12 cites and villages. The main purpose of this study was to determine the objective dental status and opinion of the people about their dental health. This study determined that 35.7% of people have full dental arches and 53% have interrupted dental arches. The DMF index was equal to 17. People with dental mobility are increased by age. 5% of the people need prosthetic treatment on the upper front teeth arch and 8% need prosthetic treatment on the lower front teeth arch. Also Bulgarian people need prosthetic treatment on the molars and premolars - 36% on the upper and 40% on the lower. 57.5% of people are satisfied with their dental health, and 65.5% are happy with their smiles. 10% of people often are afflicted by tooth-ache. When investigating the dental attitude of the Bulgarian people we determined that only 43% regularly visit a dentist, every year. The anxiety and the price of dental care keep it away from 30% of the people. 42% of the Bulgarians brush their teeth less than two times a day. The results of this study show us that: according to the objective and subjective unsatisfactory condition of the dental health of Bulgarian people require the creation of a national health strategy for its improvement. For the improvement of dental health of Bulgarian people, and the decrease of the influence of the barriers for the use of dental help, is needed a national health strategy and approve of the principles of health promotion.

SCIENTIFIC PRESENTATIONS AND PUBLICATIONS:

PUBLICATIONS:

- Yolov Tc., Peev T., Bonev B., Damyanov N. *Dental attitude and dental status of Bulgarian people*. Approved for printing in Zabolekarski pregled Journal.

SCIENTIFIC PRESENTATIONS

- Bonev B., Damyanov N. Report: *Dental health of people in Bulgaria – problems and perspective*. Sofia dental meeting, Sofia 18-21.09.2008, p. 29.

II. Конкурси „Млад изследовател’ 2006” и „Млад изследовател’ 2007”

1 Медико-биологична област

1.1. Договор № 3-Д/2007 г. на МУ – София

НАУЧНО НАПРАВЛЕНИЕ: ЦНС. Невронауки и поведение

ТЕМА НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ПРОЕКТ: Ефекти на киоторфин и D-киоторфин върху студова стрес-индуцирана аналгезия

ПЕРИОД НА ФИНАНСОВА ПОДКРЕПА: 2007 г.

ВОДЕЩ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ (ДОКТОРАНТ):

- Елена Борисова Джамбазова, зачислена за редовен докторант със Заповед на Ректора № Р-278/13.03.2006 г., Катедра по Патифизиология, Медицински факултет, Медицински Университет, 1431 София, ул. Здраве 2.

НАУЧЕН РЪКОВОДИТЕЛ НА ВОДЕЩИЯ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ (ДОКТОРАНТ):

- Доц. д-р Адриана Иванова Бочева, дм; Катедра по Патифизиология, Медицински факултет, Медицински Университет.

АДРЕС ЗА КОНТАКТИ НА ВОДЕЩИЯ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ (ДОКТОРАНТ): Катедра по Патифизиология, Медицински факултет, Медицински Университет; 1431 София, ул. Здраве 2, ет. 1, стая 106, Тел.: +359 2 9172 546

БАЗОВА ОРГАНИЗАЦИЯ ЗА ИЗПЪЛНЕНИЕ НА ПРОЕКТА: Медицински факултет, Катедра по Патифизиология, Медицински университет.

РЕЗУЛТАТИ:

Киоторфинът (Куо) е опиоиден дипептид, невротрансмитер/невромодулятор. То е разпространен и в зони свързани с болковата перцепция. D-киоторфинът (D-Куо) е негов синтетичен аналог, който е по-стабилен на ензимно разграждане. Двата пептида се свързват със специфичен киоторфинов рецептор и предизвикват индиректно освобождаване на Met-енкефалин. Съгласно литературните данни Leu-Arg е синтетичен антагонист на киоторфиновия рецептор, който не притежава аналгетичен ефект.

Известно е, че ендогенните опиоидни пептиди отделени при стрес предизвикват аналгезия – стрес-индуцирана аналгезия (SIA). Тя може да има опиоидна компонента, която се атагонизира от налоксон и неопиоидна. Стресов модел, като излагане на ниска температура води до студова стрес-индуцирана аналгезия (CSIA).

Целта на настоящият научен проект е да се изучат ефектите на Куо и D-Куо върху CSIA у плъхове и участието на Leu-Arg в тези ефекти.

Експериментите бяха проведени върху мъжки плъхове Wistar (180-200g). Paw-pressure и hot-plate тестове бяха използвани за измерване на аналгезията след модел на студов стрес (CS) (4°C за 1h).

Резултатите показаха, че Куо, D-Куо (и двата в доза 1 mg/kg, i.p.) и Leu-Arg (1 mg/kg, i.p.) подписаха статистически достоверно CSIA. Налоксонът (1mg/kg, i.p.) понижи техните ефекти, което предполага участието на опиоидергичната система. Leu-Arg въведен преди пептидите повлия по различен начин ефектите им.

НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ:

- Djambazova E., Nocheva H., Bocheva A. *Effects of kyotorphin and D-kyotorphin on cold stress-induced analgesia in rats*. Coll. Symp. Ser., 9, 2007, 37-39;

- Dzambazova E., Bocheva A. *Is Leu-Arg influences the effects of kyotorphin and D-kyotorphin after two models of stress-induced analgesia?* Trakia Journal of Sciences, 2008 (in press).

НАУЧНИ ПРОЯВИ:

- Djambazova E., Nocheva H., Bocheva A. *Effects of kyotorphin and D-kyotorphin on cold stress-induced analgesia in rats.* National Scientific Conference with International Participation Biologically Active Peptides X, Prague, Czech Republic, April 11 – 13, 2007;
- Dzambazova E., Nocheva H., Bocheva A. *Influence of Leu-Arg on nociceptive effects of Kyo and D-Kyo after cold stress.* Jubilee Scientific Conference 25 Years Medical Faculty, Stara Zagora, Bulgaria, September 27-29, 2007.

Научният отчет е приет със следните оценки по скалата на Съвета по медицинска наука: **ОТЛИЧНА** - за извършената научноизследователска дейност; **ВИСОКА** - за приноса на получените резултати за оформяне на дисертационния труд; **ВИСОКА** - за приноса на реализираната разработка върху процеса на подготовката на докторанта.

1.2. Договор № 8-Д/2007 г. на МУ – София

НАУЧНО НАПРАВЛЕНИЕ: Молекулярна биология и генетика

ТЕМА НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ПРОЕКТ: Асоциативно проучване за ролята на алелните варианти I157T и I100delC в CHEK2 гена при български пациенти с колоректален и ендометриален карцином

ПЕРИОД НА ФИНАНСОВА ПОДДРЕПА: 2007 г.

ВОДЕЩ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ (ДОКТОРАНТ):

- Дарина Веселинова Константинова, зачислена за редовен докторант със Заповед на Ректора: № Р-1293/18.11.04 г., Медицински Факултет, Катедра по Химия и Биохимия, секция „Биохимия”.

НАУЧЕН РЪКОВОДИТЕЛ НА ВОДЕЩИЯ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ (ДОКТОРАНТ):

- Проф. д-р Ваньо Иванов Митев, дм, дбн, Ректор на Медицински университет – София; 1431 София, ул. Здраве 2, Медицински Факултет, Катедра "Химия и Биохимия".

АДРЕС ЗА КОНТАКТИ НА ВОДЕЩИЯ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ (ДОКТОРАНТ): 1431 София, ул. Здраве 2, Медицински Факултет, Катедра по Химия и Биохимия, тел. +359 2 9172 473

БАЗОВА ОРГАНИЗАЦИЯ ЗА ИЗПЪЛНЕНИЕ НА ПРОЕКТА: Медицински Факултет, Катедра по Химия и Биохимия, секция „Биохимия”, Център по Молекулна Медицина

РЕЗУЛТАТИ:

При изследване на полиморфизма rs17879961 в CHEK2 гена при 299 български пациенти с колоректален карцином и 268 пациенти с ендометриален карцином, не бе установено повишение на риска от заболяване във връзка с посочения вариант. Честотата при пациенти (2.62% при колоректален карцином и 1.75% при ендометриален карцином) бе сходна с тази при изследваните 722 здрави контроли (2.53%).

НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ:

- Konstantinova D., et al. *CHEK2 I157T and endometrial cancer.* DNA Cell Biol., 2008, Oct. 6, Ahead of print.

НАУЧНИ ПРОЯВИ:

- Konstantinova D., et al. *CHEK2 is not associated with an increased risk of endometrial cancer in Bulgarian patients*. European Journal of Cancer Supplements, vol 6, No 9, July 2008.

Научният отчет е приет със следните оценки по скалата на Съвета по медицинска наука: **ВИСОКА** - за извършената научноизследователска дейност; **ВИСОКА** - за приноса на получените резултати за оформяне на дисертационния труд; **ВИСОКА** - за приноса на реализираната разработка върху процеса на подготовката на докторанта.

1.3. Договор № 15-Д/2007 г. на МУ – София

НАУЧНО НАПРАВЛЕНИЕ: Молекулярна биология и генетика

ТЕМА НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ПРОЕКТ: Молекулярно-генетичен анализ на SCN1A гена и фенотип-генотипни корелации при пациенти с генерализирана епилепсия с фебрилна провокация плюс (GEFS+)

ПЕРИОД НА ФИНАНСОВА ПОДКРЕПА: 2007 г.

ВОДЕЩ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ (ДОКТОРАНТ):

- Иглика Тодорова Йорданова, зачислена за редовен докторант със Заповед на Ректора № Р-270/23.03.2006 г., Национална генетична лаборатория, Лаборатория по молекулярна патология, СБАЛАГ “Майчин дом” ЕАД, Медицински Университет – София, ул. Здраве 2, 1431 София.

НАУЧЕН РЪКОВОДИТЕЛ НА ВОДЕЩИЯ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ (ДОКТОРАНТ):

- Проф. д-р Иво Маринов Кременски, дмн, Национална генетична лаборатория.

АДРЕС ЗА КОНТАКТИ НА ВОДЕЩИЯ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ (ДОКТОРАНТ): Национална генетична лаборатория, Лаборатория по молекулярна патология, СБАЛАГ “Майчин Дом” ЕАД, Медицински Университет – София, ул. Здраве 2, 1431 София, тел.: +359 2 9172 268, в. 113

БАЗОВА ОРГАНИЗАЦИЯ ЗА ИЗПЪЛНЕНИЕ НА ПРОЕКТА: Национална генетична лаборатория, СБАЛАГ “Майчин Дом” ЕАД, Медицински Университет – София

РЕЗУЛТАТИ:

В рамките на настоящия проект беше извършен молекулярно-генетичен анализ за мутации в SCN1A гена при 29 пациента с GEFS+, 9 със SMEI и 32 пациента страдащи от други детски епилепсии. В резултат на проучването бяха идентифицирани 8 мутации. Мутацията p.Gly410Val и p.Arg859His беше намерена във всички засегнати членове в съответните семейства с GEFS+, докато мутацията p.Phe218Leu беше предадена на две деца с GEFS+ от клинично здравият им баща. Две „missense” (p.Phe1707Ile и p.Leu1309Phe), и всички мутации водещи до скъсяване и загуба на функция на белтъка изграждащ алфа1-субединицата на Na-канал (p.Ile1039delA, p.Ser1546delA, IVS17+2T → A) бяха намерени в SMEI пациенти, което е в съгласие с тежката клиника при това заболяване. В нашето проучване, мутации бяха идентифицирани при 21% от пациентите с GEFS+ или SMEI, и при нито един засегнат от друг тип епилепсия. Това потвърждава наблюденията, че GEFS+ и SMEI са част от спектъра на асоциираните с фебрилни гърчове епилепсии, дължащи се на мутации в SCN1A. Мутациите не бяха намерени при анализа на 60 здрави контролни индивиди и не са описани в литературата до момента. Това е първото голямо проучване на ефекта от мутациите в SCN1A гена при пациенти с епилепсия асоциирана с температурна провокация в България.

НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ:

- Абстракт на тема: “*Mutation analysis of the SCN1A gene and genotype-phenotype correlations in Bulgarian epilepsy patients*”. Публикуван в European Journal of Human Genetics, vol. 16, Suppl. 2, p. 278.

НАУЧНИ ПРОЯВИ:

- Yordanova I., et al. *Mutations analysis of the SCN1A gene in Bulgarian epilepsy patients*. ESF Research Conference on Rare Diseases, Sant Feliu de Guixols, Spain, (8.03–12.03.2008);
- Yordanova I. et al. *Mutation analysis of the SCN1A gene and genotype-phenotype correlations in Bulgarian epilepsy patients*. European Human Genetics Conference 2008, Barcelona, Spain (31.05-03.06.2008).

Научният отчет е приет със следните оценки по скалата на Съвета по медицинска наука: **ОТЛИЧНА** - за извършената научноизследователска дейност; **ВИСОКА** - за приноса на получените резултати за оформяне на дисертационния труд; **ВИСОКА** - за приноса на реализираната разработка върху процеса на подготовката на докторанта.

1.4. Договор № 1-Д/2006 г. на МУ – София

НАУЧНО НАПРАВЛЕНИЕ: Биохимия. Метаболизъм

ТЕМА НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ПРОЕКТ: ВЕТХ анализ на концентрационните нива на аминокиселини и полиамини в проби от околоочна течност на пациенти с екзофалиативен синдром на окото

ПЕРИОД НА ФИНАНСОВА ПОДДРЕПА: 2006 г.

ВОДЕЩ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ (ДОКТОРАНТ):

- Людмила Владимирова Матева, зачислена за редовен докторант със Заповед на Ректора № Р-882/26.11.2003 г., Медицински Факултет, Катедра по Химия и Биохимия.

НАУЧЕН РЪКОВОДИТЕЛ НА ВОДЕЩИЯ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ (ДОКТОРАНТ):

- Д-р Ваньо Иванов Митев, дм, дбн, професор по биохимия, Медицински Факултет, Катедра по Химия и Биохимия.

АДРЕС ЗА КОНТАКТИ НА ВОДЕЩИЯ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ (ДОКТОРАНТ): Медицински Факултет, Катедра по Химия и Биохимия, ул. Здраве 2; сл. тел.: +359 2 9172 561

БАЗОВА ОРГАНИЗАЦИЯ ЗА ИЗПЪЛНЕНИЕ НА ПРОЕКТА: Медицински Факултет, Катедра по Химия и Биохимия

РЕЗУЛТАТИ:

Изследвахме концентрациите на аминокиселините в околоочен секрет от 25 пациента с псевдоекзофалиативен синдром на окото (PES) и 11 контроли. 10 от пациентите с псевдоекзофалиативен синдром на окото имат и вторична глаукома (PEG). Всички анализи са проведени след дериватизация с N-(-9-флуоренилметоксикарбонилокси) сукцинимид (Fmoc-OSu). Преди дериватизацията с Fmoc-OSu пробите се редуцират с разтвор на ТСЕР.HCl и след това свободните тиолови групи на цистеина и хомоцистеина се алкилират с акриламид. Въпреки големите индивидуални различия установихме завишени количества на аспаргин, цистеин и хомоцистеин, както и намалено количество левцин при пациентите с PES и PEG, в сравнение с

контролите. Аспаргина, цистеина, левцина и особено хомоцистеина биха могли да играят важна роля при изясняване патогенезата на псевдоексфолиативен синдром на окото, както и при псевдоексфолиативна глаукома.

Установихме завишени концентрации на путресцин, спермин и намалени на спермидин при пациентите с PES и PEG.

НАУЧНИ ПРОЯВИ:

- *Free amino acid levels in aqueous humor of patients with pseudoexfoliation syndrome and pseudoexfoliation glaucoma.* Congress of the European Society of Ophthalmology, June 09-June 12, 2007, Vienna, Austria.

Научният отчет е приет със следните оценки по скалата на Съвета по медицинска наука: **ДОБРА** - за извършената научноизследователска дейност; **ВИСОКА** - за приноса на получените резултати за оформяне на дисертационния труд; **ВИСОКА** - за приноса на реализираната разработка върху процеса на подготовката на докторанта.

1.5. Договор № 10-Д/2006 г. на МУ – София

НАУЧНО НАПРАВЛЕНИЕ: Бъбреци и уринарен тракт

ТЕМА НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ПРОЕКТ: Участие на азотния оксид и бъбречните нерви в регулацията на бъбречната функция след едностранна нефректомия у плъхове Wistar

ПЕРИОД НА ФИНАНСОВА ПОДКРЕПА: 2006 г.

ВОДЕЩ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ (ДОКТОРАНТ):

- Цвета Веселинова Иванова, зачислена за редовен докторант със Заповед на Ректора № Р-440/ 17.05.2005 г., Медицински Факултет, Катедра по Физиология, Лаборатория по хемодинамика и бъбречна функция.

НАУЧЕН РЪКОВОДИТЕЛ НА ВОДЕЩИЯ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ (ДОКТОРАНТ):

- Проф. Радослав Александров Гърчев, дмн, Катедра по Физиология, Медицински Факултет, Медицински Университет – София.

АДРЕС ЗА КОНТАКТИ НА ВОДЕЩИЯ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ (ДОКТОРАНТ): Катедра по Физиология, Медицински Университет, ул. Здраве 2, 1431 София, тел. +359 2 9172 550

БАЗОВА ОРГАНИЗАЦИЯ ЗА ИЗПЪЛНЕНИЕ НА ПРОЕКТА: Лаборатория по хемодинамика и бъбречна функция, Катедра по Физиология, Медицински факултет, Медицински университет – София

РЕЗУЛТАТИ

Участието на азотния оксид (NO) и бъбречните нерви в бъбречната екскреторна функция след едностранна нефректомия беше изследвана чрез блокирането на NO синтазата (NOS), чрез интравенозното въвеждане на 10 mg/kg N^ω-nitro-L-arginine methyl ester (L-NAME).

Експериментите бяха проведени на будни плъхове Wistar с интактни бъбречни нерви, 8 дни след двустранна бъбречна денервация, 8 дни след едностранна нефректомия (UN) и 8 дни след едностранна нефректомия и контралатерална бъбречна денервация.

NOS предизвика увеличение на обема отделена урина, като намали нейния осмолалитет без да променя осмотичната екскреция у едностранно нефректомираните животни. Също така

доведе до много по-силно изразено увеличение на натриевата, хлорната и калциевата екскреция при животните с UN. Липсата на бъбречни нерви на останалия след нефректомия бъбрек предизвиква увеличение на осмолалитета на урината и фосфатната екскреция, но намали натриевата и магнезиевата екскреция. Бъбречните нерви имат значение за регулацията на плазмената ренинова активност (PRA). След тяхното отстраняване, тя намалее. UN не промени PRA, но NO участва в нейното поддържане.

Ефектите на NO се опосредстват от бъбречните нерви, както при интакти, така и при едностранно нефректомирани плъхове Wistar. NO играе съществена роля в компенсаторните процеси възникващи в бъбрека след UN. Неговата роля в поддържането на електролитната хомеостаза е по-силно изразена след едностранна нефректомия.

НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ:

- Ivanova T., Markova P., Girchev R. *Changes in the Kidney Excretory Function and Plasma Renin Activity after Unilateral Nephrectomy and Nitric Oxide Synthase Inhibition*. Comptes rendus de l'Academie bulgare des Science, **Vol. 60**, No 2, 195-200, 2007;
- Ivanova T., Markova P., Girchev R. *Participation of Renal Nerves in the Regulation of Kidney Excretory Function Changed after Unilateral Nephrectomy*. Comptes rendus de l'Academie bulgare des Science, **Vol. 60**, No 3, 327-332, 2007;
- Ivanova T., Ilieva G., Tolekova A., Chakalov I. *Plasma renin activity after unilateral nephrectomy and nitric oxide synthase inhibition in rats*. Trakia Journal of Sciences - in press.

НАУЧНИ ПРОЯВИ:

- Chakalov I., Ivanova T. *Blood pressure and renal excretory function after unilateral nephrectomy and nitric oxide synthase inhibition*. 29th International Scientific Medical Congress for Students and Young Doctors. Ohrid, Macedonia. 29 May – 1 June, 2006;
- Ivanova T., Chakalov I. *Blood pressure, calcium, magnesium and phosphate excretions after unilateral nephrectomy and NOSI*. 5th Medical Scientific Conference for Students and Young Doctors. Pleven, Bulgaria. 19th – 21st October, 2006;
- Ivanova T., Tolekova A., Ilieva G., Chakalov I. *Plasma renin activity after unilateral nephrectomy and nitric oxide synthase inhibition in rats*. First Scientific Conference for Students and PhD with International Participation. Stara Zagora, Bulgaria. 10-12 November 2006.

Научният отчет е приет със следните оценки по скалата на Съвета по медицинска наука: **ОТЛИЧНА** - за извършената научноизследователска дейност; **ВИСОКА** - за приноса на получените резултати за оформяне на дисертационния труд; **ВИСОКА** - за приноса на реализираната разработка върху процеса на подготовката на докторанта.

1.6. Договор № 11-Д/2007 г. на МУ – София

НАУЧНО НАПРАВЛЕНИЕ: Бъбреци и уринарен тракт

ТЕМА НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ПРОЕКТ: Участие на азотния оксид и бъбречните нерви в регулацията на бъбречната функция след едностранна нефректомия у спонтанно хипертензивни плъхове SHR

ПЕРИОД НА ФИНАНСОВА ПОДКРЕПА: 2007 г.

ВОДЕЩ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ (ДОКТОРАНТ):

- Цвета Веселинова Иванова, зачислена за редовен докторант със Заповед на Ректора № Р-440/17.05.2005 г., Медицински Факултет, Катедра по Физиология, Лаборатория по хемодинамика и бъбречна функция.

НАУЧЕН РЪКОВОДИТЕЛ НА ВОДЕЩИЯ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ (ДОКТОРАНТ):

- Проф. д-р Радослав Александров Гърчев, дмн; Катедра по Физиология, Медицински Факултет, Медицински Университет – София.

АДРЕС ЗА КОНТАКТИ НА ВОДЕЩИЯ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ (ДОКТОРАНТ): Катедра по Физиология, Медицински Университет, ул. Здраве 2, 1431 София; Тел. +359 2 9172 550

БАЗОВА ОРГАНИЗАЦИЯ ЗА ИЗПЪЛНЕНИЕ НА ПРОЕКТА: Лаборатория по хемодинамика и бъбречна функция, Катедра по Физиология, Медицински Факултет, Медицински университет - София

РЕЗУЛТАТИ:

Участието на азотния оксид (NO) и бъбречните нерви в бъбречната екскреторна функция след едностранна нефректомия беше изследвана чрез блокирането на NO синтазата (NOS), чрез интравенозното въвеждане на 10 mg/kg N^ω-nitro-L-arginine methyl ester (L-NAME).

Експериментите бяха проведени на будни спонтанно-хипертензивни плъхове от линията SHR 8 дни след лъжлива операция, 8 дни след двустранна бъбречна денервация, 8 дни след едностранна нефректомия (UN) и 8 дни след едностранна нефректомия и контралатерална бъбречна денервация.

NOS предизвика увеличение на обема отделена урина във всички изследвани групи. Също така доведе до много по-силно изразено увеличение на натриевата, хлорната и калциевата екскреция при лъжливо оперираните животните спрямо едностранно нефректомираните. Липсата на бъбречни нерви на останалия след нефректомия бъбрек предизвика увеличение на осмолалитета на урината, калциевата и фосфатната екскреция, но намали обема отделен урина. Бъбречните нерви не влияят върху регулацията на плазмената ренинова активност (PRA). UN намалява PRA, но NO участва в нейното поддържане.

Ефектите на NO се опосредстват частично от бъбречните нерви, както при интакти, така и при едностранно нефректомирани спонтанно-хипертензивни плъхове. Ролята на азотния оксид в поддържането на електролитната хомеостаза е по-слабо изразена след едностранна нефректомия у спонтанно-хипертензивни плъхове.

НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ:

- Ivanova T., Markova P., Girchev R. *Plasma rennin activity in spontaneously hypertensive rats: role of unilateral nephrectomy and renal nerves*. Comptes rendus de l'Academie bulgare des Science, Vol. 61, No 3, 401-406, 2008;
- Ivanova T., et al. *The role of renal nerves and renal mass reduction on calcium, magnesium and phosphate urinary excretion*. Acta Medica Bulgarica, Vol. XXXIV, No 2, 26-31, 2007;
- Ivanova T., Markova P., Girchev R. *Nitric Oxide in the Regulation of Blood Pressure and Urinary Sodium and Chloride Excretion after Unilateral Nephrectomy in Spontaneously Hypertensive Rats*. Comptes rendus de l'Academie bulgare des Science, Vol. 60, No 11, 1209-1214, 2007.

НАУЧНИ ПРОЯВИ:

- Ivanova T., Chakalov I., Lutov G. *Renal magnesium and phosphate excretion in unilaterally nephrectomized spontaneously hypertensive rats after NO-synthase inhibition*. IX Национален Конгрес на Българското Дружество по Физиологични науки, 9 - 11 ноември 2007, Благоевград, стр. 30;
- Ivanova T., Chakalov I. *Sodium and water excretion after unilateral nephrectomy in spontaneously hypertensive rats*. Юбилейна научна конференция, 27-29 Септември 2007, Стара Загора;
- Иванова Цв., Маркова П., Чакалов И. *Плазмена ренинова активност, водна и натриева екскреция след едностранна нефректомия у спонтанно-хипертензивни плъхове*. VIII Национален конгрес по клинична лаборатория, 20-22 Септември 2007, Боровец, стр. 86.

Научният отчет е приет със следните оценки по скалата на Съвета по медицинска наука: **ОТЛИЧНА** - за извършената научноизследователска дейност; **ВИСОКА** - за приноса на получените резултати за оформяне на дисертационния труд; **ВИСОКА** - за приноса на реализираната разработка върху процеса на подготовката на докторанта.

1.7. Договор № 4-Д/2007 г. на МУ – София

НАУЧНО НАПРАВЛЕНИЕ: Инфекции. Микробиология

ТЕМА НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ПРОЕКТ: Тенденции в разпространението на антибиотико-резистентни изолати *Streptococcus pneumoniae* причинители на обществено придобити инфекции за периода 2006-2007 г., серотипово разпределение и определяне молекулярните механизми на еритромицин-резистентните пневмококи

ПЕРИОД НА ФИНАНСОВА ПОДКРЕПА: 2007 г.

ВОДЕЩ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ (ДОКТОРАНТ):

- Александра Сашова Александрова, молекулярен биолог, зачислена за редовен докторант със Заповед на Ректора № Р-272/23.03.2006 г; Медицински Факултет, Катедра по Микробиология, 1431 София, ул. Здраве 2.

НАУЧЕН РЪКОВОДИТЕЛ НА ВОДЕЩИЯ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ (ДОКТОРАНТ):

- Доц. д-р Лена Петрова Сечанова, дм. Доцент в Катедра по Микробиология, Факултет Медицински, 1431 София, ул. Здраве 2.

АДРЕС ЗА КОНТАКТИ НА ВОДЕЩИЯ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ (ДОКТОРАНТ): Катедра по Микробиология, Медицински Факултет, 1431 София, ул. Здраве 2, Телефони: +359 2 9172 750; Мобилен +359 882 023 209

БАЗОВА ОРГАНИЗАЦИЯ ЗА ИЗПЪЛНЕНИЕ НА ПРОЕКТА: Медицински Факултет, Катедра по Микробиология, 1431 София, ул. Здраве 2

РЕЗУЛТАТИ:

За 2006 - 2008 г. бяха събрани 321 клинични изолати *S. pneumoniae* от четири университетски болници в страната: 33 инвазивни изолати - кръв и ликвор (10.3%) и 288 респираторни изолати. Те бяха изследвани с цел да се определи чувствителността им към антимикробни средства (АМС) чрез МИК тест, механизмите на макролидна резистентност, фенотипни и генотипни характеристики и серотипово разпределение. По-висока честота на пневмококовите инфекции беше отбелязана в детската възраст (68.5%). Резистентността им към

антимикробни средства беше определена първоначално по дисково-дифузионния метод. Пеницилин-нечувствителните пневмококи бяха 52 % от изследваните 321 щама *S. pneumoniae*. Еритромицин-резистентните щамове бяха 97 (30.2%), от тях 66 щамове бяха резистентни и на клиндамицин (20.6 %). Висок беше процента - 38.6% и на множествената резистентност сред щамовете.

Чрез МИК тест определихме чувствителността на 186 щамове към 13 АМС: amoxicillin-clavulanic acid (95.7%), cefuroxime sodium (73.1%), cefotaxime (93%; другите 7% бяха интермедиерни), chloramphenicol (89.2%), tetracycline (67.2%), ciprofloxacin (93%), trimethoprim-sulfamethoxazole (45.7%), rifampin (100%), и vancomycin (100%).

Наблюдавахме по-широко разпространение на механизма на еритромицинова резистентност с метилиране на рРНК в сравнение с ефлукс механизма на макролида, който беше по-широко застъпен за изолатите събрани за периода 2001-2005. От 97-те еритромицин резистентни *S. pneumoniae*, щамовете носещи *erm(B)* гени преобладаваха (n=64; 66%) в сравнение с щамовете с *mef(A)/mef(E)* гени (n=27; 27.8%). Шест изолата (6.2%) носеха едновременно *erm(B)* и *mef(A)/mef(E)* гени. Общо 70 пневмококи, положителни за *erm B* ген показаха MLS фенотип, 27 носеха *mef* ген и бяха с М фенотип. За разграничаването на *mefA* от *mefE* използвахме PCR-RFLP метода. Всички изследвани щамове притежаваха *mefE* ген като причина за ефлукса на еритромицина. Най-често идентифицираните серотипове (серогрупи) бяха 19, 6 и 14 - (91%) сред еритромицин-резистентните щамове.

НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ:

- Александрова А., Сечанова Л. *Молекулярно – биологични методи за епидемиологично типизиране и изследване на антибиотичната резистентност на Streptococcus pneumoniae*. (Под печат);
- Alexandrova A., et al. *Antimicrobial susceptibility and macrolide-resistance mechanisms among clinical isolates of Streptococcus pneumoniae in Bulgaria, 2006–2007*. XVIII European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID) - Barcelona, Spain 19-22 April 2008 Volume 14, supplement No 7, [R2306].

НАУЧНИ ПРОЯВИ:

- Александрова А. и др. *Антимикробна чувствителност и механизми на макролидна резистентност на клинични изолати Streptococcus pneumoniae: 2006 – 2007*;
- *Сборник научни Трудове на VI Национален Конгрес по Клинична Микробиология и Инфектология на Българската Асоциация на Микробиолозите*. Пловдив, 3-6 Април 2008г. стр.193

Научният отчет е приет със следните оценки по скалата на Съвета по медицинска наука: **ВИСОКА** - за извършената научноизследователска дейност; **ВИСОКА** - за приноса на получените резултати за оформяне на дисертационния труд; **ВИСОКА** - за приноса на реализираната разработка върху процеса на подготовката на докторанта.

1.8. Договор № 7-Д/2007 г. на МУ – София

НАУЧНО НАПРАВЛЕНИЕ: Фармакология и токсикология. БАВ и лекарства

ТЕМА НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ПРОЕКТ: Влияние на глюкоза и инсулин върху хипоталамичната регулация на експериментално затлъстяване

ПЕРИОД НА ФИНАНСОВА ПОДКРЕПА: 2007 г.

ВОДЕЩ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ (ДОКТОРАНТ):

- Д-р Теодора Светославова Ханджиева – Дърленска, зачислена за редовен докторант със Заповед на Ректора № Р-277/13.03.2006 г., Медицински Факултет-София, Катедра по фармакология и токсикология.

НАУЧЕН РЪКОВОДИТЕЛ НА ВОДЕЩИЯ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ (ДОКТОРАНТ):

- Проф. д-р Надка Иванова Бояджиева, дм, дмн, Ръководител на Катедра по Фармакология и токсикология, Медицински факултет, София.

АДРЕС ЗА КОНТАКТИ НА ВОДЕЩИЯ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ (ДОКТОРАНТ): ул. Здраве 2, 1431 София, Медицински факултет, Медицински Университет – София, Катедра по Фармакология и токсикология; Телефон: +359 2 952 05 39

БАЗОВА ОРГАНИЗАЦИЯ ЗА ИЗПЪЛНЕНИЕ НА ПРОЕКТА: Медицински факултет, Медицински Университет – София, Катедра по Фармакология и токсикология

РЕЗУЛТАТИ:

Експерименталният хранителен модел на затлъстяване при плъхове се използва, за да се изследват факторите от страна на средата и взаимодействието им с генетичните фактори в развитието на затлъстяване. Този модел води до значителни промени, както в теглото, така и метаболитните параметри. Богатата на мазнини диета стимулира липогенезата, което води и по повишение на синтеза на лептин от мастната тъкан. В нашия хранителен модел повишеното тегло корелира положително с повишените нива на лептин в кръвта при експерименталните животни в сравнение с контролната група. Лептинът, инсулинът и глюкозата са мощни инхибитори на апетита и участват в регулацията на енергийната хомеостаза в организма. Въвеждането на инсулин и глюкоза в третия вентрикул потиска хипоталамичната експресия на лептин. Още повече това потиска анорексигенния ефект на лептин върху апетита.

НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ:

- Handjieva-Darlenska T., Tahsev R., Bojilova A., Boyadjieva N. *Effect of insulin and glucose on hypothalamic and plasma leptin*. Cerrahphasa Medical Review.

НАУЧНИ ПРОЯВИ:

Научният отчет е приет със следните оценки по скалата на Съвета по медицинска наука: **ВИСОКА** - за извършената научноизследователска дейност; **ВИСОКА** - за приноса на получените резултати за оформяне на дисертационния труд; **ВИСОКА** - за приноса на реализираната разработка върху процеса на подготовката на докторанта.

2 Меди́ко-клини́чна о́бласт

2.1. Договор № 3-Д/2006 г. на МУ – София

НАУЧНО НАПРАВЛЕНИЕ: Кожа. Хирургия

ТЕМА НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ПРОЕКТ: Хирургично лечение на Ca basocellulare и Ca spinocellulare. Оценка ефективността на ексцизия при минимални свободни граници 3 мм след определяне на границите чрез фотодинамична диагноза

ПЕРИОД НА ФИНАНСОВА ПОДКРЕПА: 2006 г.

ВОДЕЩ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ (ДОКТОРАНТ):

- Светлана Стоянова Каваклиева, зачислена за редовен докторант със Заповед на Ректора № Р-442/17.05.2005 г., Медицински факултет, Катедра Дерматология и Венерология, Университетска болница “Александровска”, Кожна клиника.

НАУЧЕН РЪКОВОДИТЕЛ НА ВОДЕЩИЯ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ (ДОКТОРАНТ):

- Проф. д-р Николай Константинов Цанков, дмн, Ръководител Катедра по Дерматология и венерология, ул. Г. Софийски 1; телефони – домашен: +359 2 851 70 45; служебен: +359 2 923 07 10; +359 2 923 06 84; мобилен: +359 888 443 358; e-mail: tsankn@ns.medfac.acad.bg

АДРЕС ЗА КОНТАКТИ НА ВОДЕЩИЯ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ (ДОКТОРАНТ): Катедра Дерматология и Венерология, ул. Г. Софийски 1, 1431 София, Тел: +359 2 923 04 78, мобилен: +359 886 849 255

БАЗОВА ОРГАНИЗАЦИЯ ЗА ИЗПЪЛНЕНИЕ НА ПРОЕКТА: УМБАЛ “Александровска”, Катедра дерматология и венерология, II клиника

РЕЗУЛТАТИ:

Целта на проучването е да се оцени ефективността на използване на минимални граници 3 мм при ексцизия на злокачествени немеланомни кожни тумори в зависимост от предварително определяне на туморните граници с фотодинамична диагноза.

105 пациенти са подложени на оперативно лечение чрез ексцизия в минимални граници в здраво 3 мм, като при 45 от тях е проведена предоперативна фотодинамична диагноза. При всички пациенти хистологично се контролират резекционните линии.

Получените резултати от описателния статистически анализ на данните на изследваната популация от 105 пациенти показва, че 56.2% са мъже (n=59) и 43.8% са жени (n=46) на възраст между 27 и 91 години, средно 69 години. След хистологичен контрол на резекционните линии в групата пациенти с фотодинамична диагноза се установяват 93.3% негативни граници (n=42) и 6.7% позитивни граници (n=3). Резекционните линии при пациентите без предварително определени граници с фотодинамична диагноза са негативни в 91.7% (n=55) и позитивни в 8.3% (n=5) от случаите. Разликата в получените резултати не е статистически значима – $p=0.527$. Само улцеративния ВСС с фотодинамична диагноза дава позитивни граници на хистологичното изследване, като откритата разлика е статистически значима ($p < 0.05$).

Предоперативната фотодинамична диагноза не може да се използва като сигурен метод за определяне на туморните граници при улцеративния вариант на немеланомен кожен карцином. Необходимо е по-нататъшна оценка на радикалността на ексцизия с фотодинамична диагноза чрез провеждане на проучвания, при които се изключват улцеративните варианти на кожния карцином.

*Научният отчет е приет със следните оценки по скалата на Съвета по медицинска наука: **ЗАДОВОЛИТЕЛНА** - за извършената научноизследователска дейност; **ДОБРА** - за*

приноса на получените резултати за оформяне на дисертационния труд; **ЗАДОВОЛИТЕЛНА** - за приноса на реализираната разработка върху процеса на подготовката на докторанта.

2.2. Договор № 5-Д/2007 г. на МУ – София

НАУЧНО НАПРАВЛЕНИЕ: Кожа. Нови методи. Околна среда: общи и професионални фактори

ТЕМА НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ПРОЕКТ: Професионален алергичен контактен дерматит към козметични средства. Клинико-експериментални проучвания за ролята на прага на иритация при контактната свръхчувствителност

ПЕРИОД НА ФИНАНСОВА ПОДКРЕПА: 2007 г.

ВОДЕЩ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ (ДОКТОРАНТ):

- Д-р Развигор Бориславов Дърленски, зачислен за редовен докторант със Заповед на Ректора № Р-276/13.03.2006 г. в Медицински факултет, Медицински университет – София, Катедра по дерматология и венерология; бул. Св. Г. Софийски 1, 1431 София.

НАУЧЕН РЪКОВОДИТЕЛ НА ВОДЕЩИЯ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ (ДОКТОРАНТ):

- Проф. д-р Николай Константинов Цанков, дм, дмн, Катедра по дерматология и венерология. Медицински факултет, Медицински университет – София.

АДРЕС ЗА КОНТАКТИ НА ВОДЕЩИЯ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ (ДОКТОРАНТ): Катедра по дерматология и венерология, Медицински факултет, Медицински университет – София, бул. Св. Г. Софийски 1, 1431 София; мобилен: +359 899 835 332, e-mail: darlenski@abv.bg

БАЗОВА ОРГАНИЗАЦИЯ ЗА ИЗПЪЛНЕНИЕ НА ПРОЕКТА: Катедра по дерматология и венерология, Медицински факултет, Медицински университет – София; Клиника по дерматология и венерология, МБАЛ “Александровска” ЕАД, бул. Св. Г. Софийски 1, 1431 София

РЕЗУЛТАТИ:

Една от рисковите професии са развитие на професионален алергичен контактен дерматит са козметичи. Ключова роля за възникването на контактната свръхчувствителност играе нарушението на кожната бариера под действието на иритиращи субстанции.

Основната *цел* на проучването е да се определи прагът на иритация (индивидуалната чувствителност към действието на иританти) и връзката му с контактната свръхчувствителност при професионални козметичи.

Материали и методи: Определяне на прага на иритация посредством 4-часово оклузивно приложение на моделния иритант, натриев лаурил сулфат, и отчитане на най-малката концентрация, към която индивидът реагира с еритем на 24-ия час. Обективно отчитане на прага на дразнене се осъществява чрез инструменталното измерване на трансепидермалната водна загуба (ТЕВЗ) от тестваните кожни зони. Контактната свръхчувствителност се определя посредством епикутанно тестване и отчитане на резултата на втория и третия ден след приложението на алергена.

Резултати: Професионалните козметичи, при които се открива положителна епикутанна алергологична проба са с по-нисък праг на иритация на кожата, спрямо доброволците с отрицателна реакция. Статистически значима разлика се установи при измерване на ТЕВЗ от положителна и отрицателна реакция при прага на иритация.

Заключение: Получените резултати допринасят за утвърждаване на схващането за ролята на кожната иритация в патогенезата на контактната алергия. Определянето на ТЕВЗ посредством метод с отворена камера представлява сигурен и обективен метод за определяне на прага на иритация.

НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ:

- Дърленски Р., Вуков М., Цанков Н. *Праг на иритация и контактна свръхчувствителност при професионални козметици*. Journal of Clinical Medicine, 2009; 2 – дадена за печат.

НАУЧНИ ПРОЯВИ:

- Darlenski R., Tsankov N. *The role of irritant threshold in allergic sensitization amongst professional cosmeticians*. XXVIII EAACI Congress (Европейска академия по алергология и клинична имунология), Варшава, Полша, 2009, 6-10 юни (submitted).

Научният отчет е приет със следните оценки по скалата на Съвета по медицинска наука: **ВИСОКА** - за извършената научноизследователска дейност; **ВИСОКА** - за приноса на получените резултати за оформяне на дисертационния труд; **ВИСОКА** - за приноса на реализираната разработка върху процеса на подготовката на докторанта.

2.3. Договор № 6-Д/2006 г. на МУ – София

НАУЧНО НАПРАВЛЕНИЕ: ЦНС. Невронауки и поведение

ТЕМА НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ПРОЕКТ: Настаняване и прекратяване на задължителното лечение при психично болните – оценка на риска от опасно поведение

ПЕРИОД НА ФИНАНСОВА ПОДКРЕПА: 2006 г.

ВОДЕЩ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ (ДОКТОРАНТ):

- Д-р Радослав Александров Борисов, зачислен за редовен докторант със Заповед на Ректора № р-1107/20.10.04 г. при Медицински факултет, Катедра по психиатрия, Клиника по съдебна психиатрия и психология, УСБАЛНП “Св. Наум” ЕАД, 1113 София, бул. Цариградско шосе – 4 км, ул. Д-р Любен Русев 1.

НАУЧЕН РЪКОВОДИТЕЛ НА ВОДЕЩИЯ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ (ДОКТОРАНТ):

- Доц. д-р Владимир Тодоров Велинов, дм, Катедра по психиатрия, Клиника по съдебна психиатрия и психология, УСБАЛНП “Св. Наум” ЕАД, 1113 София, бул. Цариградско шосе – 4 км, ул. Д-р Любен Русев 1.

АДРЕС ЗА КОНТАКТИ НА ВОДЕЩИЯ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ (ДОКТОРАНТ): УСБАЛНП “Св. Наум” ЕАД, 1113 София, бул. Цариградско шосе – 4 км, ул. Д-р Любен Русев 1; служебен телефон: +359 2 970 22 75

БАЗОВА ОРГАНИЗАЦИЯ ЗА ИЗПЪЛНЕНИЕ НА ПРОЕКТА: Медицински Факултет, Катедра по психиатрия, УСБАЛН “Св. Наум”, Клиника по съдебна психиатрия и съдебна психология, 1113 София, бул.Цариградско шосе – 4 км, ул. Д-р Любен Русев 1

РЕЗУЛТАТИ:

Резултатите от настоящето проучване недвусмислено сочат шизофренията (особено формите протичащи с паратимия, паралогия, импулсивност, параноя и императивни

халюцинации), като преобладаваща болестна единица сред настанените на задължително лечение пациенти. От особено значение са и липсата на адекватно лечение, както и анамнезата за извършени в миналото опасни действия. Но въпреки това, без да се подценява ролята на психопатологията и свързаните с нея промени в поведението, изглежда че все пак при еднакви диагнози и близки болестни характеристики, основното което различава доброволно лекуващите се пациенти от тези настанени с процедура по 33 е социалната подкрепа и стабилност. Социалното функциониране е израз и резултат на единството на всички фактори отразяващи био-психо-социалния модел на представяне на пациента и дава най-синтезирана представа за това как конкретната болест се отразява на конкретния индивид, носител на конкретни характеристики в конкретен период от живота му. Вероятно поради липсата на адекватна система за социална помощ на хората с психични проблеми в България, семейството се оказва на практика не само основната, но е и единствената за тях подкрепяща социална структура. Ако семейството е “здрав” прогнозата на тези пациенти е значително по-добра и вероятностна да попаднат на задължително лечение е по-малка.

НАУЧНИ ПРОЯВИ:

*С резултати от настоящата разработка авторът е участвал в симпозиум посветен на съдебната психиатрия на международния конгрес на световната психиатрична асоциация проведен в Истанбул, Турция и с постер презентация на 9-та международна среща на Европейския колеж по невро-психофармакология, София, България

- Borisov R. *Risk assessment in psychiatry*. Word Psychiatric Association International Congress, Istanbul Turkey 15 July 2006, 133;
- Borisov. R., Kirilov G. *An open-label comparative efficacy study of clozapine and haloperidol in voluntary and compulsory hospitalised schizophrenic patients*. 9th ECNP Regional Meeting, Sofia, Bulgaria, 29 April 2007.

Научният отчет е приет със следните оценки по скалата на Съвета по медицинска наука: ДОБРА - за извършената научноизследователска дейност; ВИСОКА - за приноса на получените резултати за оформяне на дисертационния труд; ВИСОКА - за приноса на реализираната разработка върху процеса на подготовката на докторанта.

2.4. Договор № 13-Д/2006 г. на МУ – София

НАУЧНО НАПРАВЛЕНИЕ: ЦНС. Невронауки и поведение. Биохимия. Метаболизъм

ТЕМА НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ПРОЕКТ: Изследване на плазмената концентрация на хомоцистеин при пациенти с Паркинсонова болест лекувани с леводопа и при такива, лекувани с други медикаменти

ПЕРИОД НА ФИНАНСОВА ПОДКРЕПА: 2006 г.

ВОДЕЩ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ (ДОКТОРАНТ):

- Д-р Антония Тодорова Тодорова, зачислена за редовен докторант със Заповед на Ректора № 875/2003 г. в Катедра по Неврология към Медицински Факултет, МУ – София, СБАЛНП “Св. Наум”, III Неврологична Клиника.

НАУЧЕН РЪКОВОДИТЕЛ НА ВОДЕЩИЯ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ (ДОКТОРАНТ):

- Проф. д-р Иван Господинов Миланов, дмн, Изпълнителен директор на УСБАЛНП “Св. Наум” ЕАД, ул. Любен Русев 1, 1113 София.

АДРЕС ЗА КОНТАКТИ НА ВОДЕЩИЯ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ (ДОКТОРАНТ): III Неврологична Клиника, СБАЛНП “Св. Наум”, ул. Любен Русев 1, 1113 София, тел: +359 2 970 22 04

БАЗОВА ОРГАНИЗАЦИЯ ЗА ИЗПЪЛНЕНИЕ НА ПРОЕКТА: Катедра по Неврология, СБАЛНП “Св. Наум”, III Неврологична Клиника

РЕЗУЛТАТИ:

Хиперхомоцистеинемията е рисков фактор, водещ до съдови заболявания, когнитивни нарушения и деменция. Повишеното ниво на хомоцистеин се среща често при пациенти с Паркинсонова болест, като това е свързано с метаболизма на леводопа, основното лекарство, използвано за лечение на болестта.

В този проект, чрез high performance liquid chromatography, изследвахме плазмената концентрация на хомоцистеин в кръвта на три групи болни с Паркинсонова болест - не лекувани с леводопа, лекувани с леводопа до 5 години и лекувани 10 и повече години, както и на група от здрави контроли. Бяха изследвани общо 128 болни и 30 контроли. Като част от изследването някои от болните с висока концентрация на хомоцистеин бяха лекувани с витамин В12 и фолиева киселина и в следствие хомоцистеинът им бе измерен повторно.

Нашето проучване показва, че пациентите с Паркинсонова болест, лекувани с леводопа, особено в началото на лечението имат по-високи концентрации на плазменния хомоцистеин отколкото здрави контроли и нелекувани болни. Това увеличение се дължи както на леводопа терапията, така и на самата болест. При разделяне на болните по възрастови групи се наблюдава увеличение на хомоцистеина във всички групи болни над 75 годишна възраст. Не се откри ясно изразена зависимост между плазмената концентрация на хомоцистеин от една страна и продължителността на прием и дневната доза на леводопа от друга. Установи се, че приемът на високи дози фолиева киселина и витамин В12 намалява нивото на хомоцистеин в кръвта и може да предпази от развитието на съдови заболявания, когнитивни нарушения и деменция, до които води хиперхомоцистеинемията. Това трябва да се има предвид при лечение на пациенти с Паркинсонова болест, с цел предотвратяване на увеличението на хомоцистеин в кръвта и подобряване тяхното качество на живот.

НАУЧНИ ПРОЯВИ:

- Тодорова А. *Хиперхомоцистеинемия и Паркинсонова болест*. Втора Българо-Сръбска Неврологична среща, Банско, България, 9-11 Юни 2006

*Научният отчет е приет със следните оценки по скалата на Съвета по медицинска наука: **ВИСОКА** - за извършената научноизследователска дейност; **ВИСОКА** - за приноса на получените резултати за оформяне на дисертационния труд; **ВИСОКА** - за приноса на реализираната разработка върху процеса на подготовката на докторанта.*

2.5. Договор № 10-Д/2007 г. на МУ – София

НАУЧНО НАПРАВЛЕНИЕ: ЦНС. Невронауки и поведение

ТЕМА НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ПРОЕКТ: Нарушения в постуралния контрол и изпълнението на ментална задача при пациенти с периферна вестибуларна дисфункция с и без психиатрични абнормности

ПЕРИОД НА ФИНАНСОВА ПОДКРЕПА: 2007 г.

ВОДЕЩ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ (ДОКТОРАНТ):

- Спаска Олегова Георгиева – Жостова, зачислена за редовен докторант със Заповед на Ректора № Р-274/13.03.2006 г., Медицински факултет, Катедра по Неврология, Университетска болница за активно лечение по Неврология и Психиатрия „Свети Наум” ЕАД, ул. Любен Русев 1, Сектор по Отоневрология.

НАУЧЕН РЪКОВОДИТЕЛ НА ВОДЕЩИЯ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ (ДОКТОРАНТ):

- Проф. д-р Огнян Иванов Колев, дмн, СБАЛНП „Св. Наум”.

АДРЕС ЗА КОНТАКТИ НА ВОДЕЩИЯ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ (ДОКТОРАНТ): Университетска болница за активно лечение по Неврология и Психиатрия „Свети Наум” ЕАД, ул. Любен Русев 1, Сектор по Отоневрология, тел.: +359 2 9702 142

БАЗОВА ОРГАНИЗАЦИЯ ЗА ИЗПЪЛНЕНИЕ НА ПРОЕКТА: Медицински факултет, Катедра по Нервни Болести, Университетска болница за активно лечение по Неврология и Психиатрия „Свети Наум” ЕАД, Сектор по Отоневрология

РЕЗУЛТАТИ:

Цел: Чрез изпълнение на двойна задача при вестибуларно болни пациенти с и без психиатрични абнормности да се установи нивото на взаимодействие между постуралния контрол и менталната активност. По какъв начин емоционалните процеси повлияват когнитивния капацитет и поддържането на позата, дали допълнително ограничават общият капацитет на вниманието или взаимодействията са на ниво процеси на конкуренция.

Методи: Постуралната стабилност беше оценена при 30 пациента с периферна вестибуларна дисфункция без психиатрични абнормности и 30 вестибуларно болни с добавени психиатрични абнормности, докато те стояха със затворени очи на стабилна и нестабилна платформа. Изпълнението на менталните задачи се оцени по точност на отговорите и реакционните времена, представляващи задачи с ниско и високо натоварване, пространствена и непространствена версия. Взаимодействието между постуралният контрол и изпълнението на менталните задачи беше оценено, чрез сравняване на контролните нива на отговор и баланс с нивата на едновременно балансиране и решаване на ментални задачи.

Резултати: С нарастване трудността на балансиране, реакционните времена и при двата типа задачи – с ниско и високо натоварване прогресивно се увеличаваха и точността в изпълнението намаляваше, всичко това по-изразено при болните с психиатрични абнормности. Постуралният контрол не беше съществено повлиян от менталната активност и при двете групи пациенти.

Заключение: Малко вероятно е взаимодействието в двойната задача между постуралният контрол и менталната активност да се обясни с конкуренция на ниво пространствени процеси, тъй като нивата на взаимодействие бяха подобни и при двете групи пациенти и при двата вида задачи – пространствени и непространствени. Освен това, при задачите с високо натоварване по време на балансиране точността на отговорите значително се понижи, което не може да бъде обяснено с взаимодействие на ниво двигателен контрол, тъй като не се изисква двигателна активност за възпроизвеждане на верен отговор. Следователно, взаимодействието между менталната активност и постуралният контрол може да бъде обяснено с ограничение в общият капацитет и е пропорционално на вниманието изисквано от двете задачи.

НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ: Няма

НАУЧНИ ПРОЯВИ: Няма

*Научният отчет е приет със следните оценки по скалата на Съвета по медицинска наука: **ДОБРА** - за извършената научноизследователска дейност; **ВИСОКА** - за приноса на получените резултати за оформяне на дисертационния труд; **ВИСОКА** - за приноса на реализираната разработка върху процеса на подготовката на докторанта.*

2.6. Договор № 14-Д/2007 г. на МУ – София

НАУЧНО НАПРАВЛЕНИЕ: Цереброваскуларна система

ТЕМА НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ПРОЕКТ: Изследване на мозъчната авто-регулация при болни с Паркинсонова болест и връзката ѝ с тежестта на заболяването и ефекта от лечението

ПЕРИОД НА ФИНАНСОВА ПОДКРЕПА: 2007 г.

ВОДЕЩ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ (ДОКТОРАНТ):

- Д-р Стефка Георгиева Мантарова – Вълкова, зачислена за редовен докторант със Заповед на Ректора № Р-273/ 13.03.2006 г., МФ, Катедра по неврология, УБСАЛНП “Св. Наум” ЕАД, ул. Любен Русев 1.

НАУЧЕН РЪКОВОДИТЕЛ НА ВОДЕЩИЯ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ (ДОКТОРАНТ):

- Доц. д-р Ирена Василева Велчева, дм, УБСАЛНП “Св. Наум” ЕАД, Втора неврологична клиника.

АДРЕС ЗА КОНТАКТИ НА ВОДЕЩИЯ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ (ДОКТОРАНТ): УБСАЛНП “Св. Наум” ЕАД, ул. Любен Русев 1, Втора неврологична клиника, мобилен: +359 889 216 522

БАЗОВА ОРГАНИЗАЦИЯ ЗА ИЗПЪЛНЕНИЕ НА ПРОЕКТА: МФ, Катедра по неврология, УБСАЛНП “Св. Наум” ЕАД

РЕЗУЛТАТИ:

Асимптомната ортостатична хипотония се диагностицира при около 20% от болните с Паркинсонова болест. Тя се наблюдава още в ранните стадии на заболяването и нейната честота нараства с увеличаване на продължителността и тежестта на заболяването, като допълнителен неблагоприятен ефект оказва и лечението с антипаркинсонови медикаменти.

Ниските стойности на индекса на симпатиковагална реактивност в покой и слабото му нарастване при различни автономни тестове потвърждава неврогенния характер на ортостатичната хипотония при болните от ПБ.

При всички изследвани от нас лица ъгълът на фазово изместване е с положителни средни стойности, като не се установяват значими разлики между болните и контролите.

НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ: не

НАУЧНИ ПРОЯВИ:

- Велчева И., Димитров Н., Мантарова С. и др. *Изследване на автономния баланс при някои неврологични заболявания, чрез анализ на вариабилността на сърдечната честота.* 5-та научна конференция на Атланти–Евро–Средиземноморска Академия. София, България, 13.12. 2008.

*Научният отчет е приет със следните оценки по скалата на Съвета по медицинска наука: **ДОБРА** - за извършената научноизследователска дейност; **ВИСОКА** - за приноса на*

получените резултати за оформяне на дисертационния труд; **ВИСОКА** - за приноса на реализираната разработка върху процеса на подготовката на докторанта.

2.7. Договор № 4-Д/2006 г. на МУ – София

НАУЧНО НАПРАВЛЕНИЕ: Бременност и фетално развитие

ТЕМА НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ПРОЕКТ: Нарушеното равновесие във влагалищната биоценоза – определящ фактор за развитие на асцендентна вътрематочна инфекция по време на бременност

ПЕРИОД НА ФИНАНСОВА ПОДКРЕПА: 2006 г.

ВОДЕЩ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ (ДОКТОРАНТ):

- Д-р Анна Светославова Мъсева, зачислена за редовен докторант със Заповед на Ректора № Р-25/15.01.2003 г., Медицински факултет, Катедра “Акушерство и гинекология”, СБАЛАГ “Майчин дом”, Родилна зала.

НАУЧЕН РЪКОВОДИТЕЛ НА ВОДЕЩИЯ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ (ДОКТОРАНТ):

- Проф. д-р Ангел Николов Димитров, дмн, Началник Родилна зала, СБАЛАГ “Майчин дом”.

АДРЕС ЗА КОНТАКТИ НА ВОДЕЩИЯ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ (ДОКТОРАНТ): СБАЛАГ “Майчин дом”, Родилна зала, 1431 София, ул. Здраве 2; тел.: +359 2 9172 339; мобилен: +359 898 943 673

БАЗОВА ОРГАНИЗАЦИЯ ЗА ИЗПЪЛНЕНИЕ НА ПРОЕКТА: Медицински факултет, Катедра по Акушерство и гинекология, СБАЛАГ “Майчин дом”

РЕЗУЛТАТИ:

Проведеното проучване е проспективно, обхваща период от 1 година и 4 месеца, с обект предтерминно раждащите пациентки. Целта на проучването е да оцени състоянието на влагалищната екосистема: лактобацилна колонизация и патогенно поселяване и да потърси връзката им с развитието на асцендентна вътрематочна инфекция и предтерминно раждане (ПТР).

В изследваната група са включени 88 пациентки, раждащи предтерминно със запазен околоплоден мехур (ЗОМ) или с преждевременно пукнат околоплоден мехур (ППОМ). Контролната група се състои от 51 пациентки на термин, раждащи чрез елективно цезарово сечение, без данни за инфекция. Новородените от двете групи също бяха наблюдавани.

При проучването бяха изследвани: влагалищен секрет, околоплодна течност и серум от майка и новородено. Търсени бяха показатели за инфекция: положителни микробиологични култури; повишен брой Lew.; С-реактивен протеин и цитокини; като общо за изследваната група беше намерен висок процент на показатели за интраамниална инфекция – 32÷33% в сравнение с контролната група 6.8%.

Състоянието на влагалищната биоценоза беше характеризирано чрез наличието на млечно-кисели бактерии, способността им да произвеждат водороден пероксид (H₂O₂) и чрез откритите патогенни причинители.

Общо за обследваната група беше намерена ниска честота на колонизация с лактобацили – 20,5%, в сравнение с контролната група – 100%. От изолираните 11 пациентки с лактобацилна колонизация в подгрупата със ЗОМ, при 5 не беше открито производство на H₂O₂. За подгрупата с

ППОМ млечно-кисела колонизация беше намерена при 7 пациентки, като при 2 нямаше продукция на водороден перекис. За контролната група от 51 положителни за лактобацили пациентки при 2 продукция на H_2O_2 не беше диагностицирана. Тези резултати определят липсата на влагалищна млечно-кисела колонизация като фактор за предтерминно раждане и посочват продукцията на водороден перекис като важен защитен механизъм за поддържане на равновесие във влагалищната екосистема.

Относно колонизацията на влагалището със стрептококи група В (GBS) проучването не намери статистически достоверна разлика между изследваната и контролната група, т.е. стрептококи група В не могат да бъдат определени като причинители на ПТР. Наблюденията от нас случай на β - хемолитичен неонатален сепсис, завършил летално, ги поставя на важно място в диагностично и терапевтично отношение.

Получените резултати за влагалищната колонизация с генитални микоплазми също не показаха статистически достоверна разлика между двете групите, въпреки повече от два пъти завишената честота в групата с ПТР. Съществен за отбелязване е фактът, че при всички положителни за микоплазма случаи бяха намерени и ко-патогени. Вероятно присъствието им потенцира инфекциозния капацитет на гениталните микоплазми.

НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ:

- Димитров А., Мъсева А., Шопова Е., Стойкова В., Русева Р., Николов А. *Инфекция с Listeria monocytogenes по време на бременност – съвременни аспекти*. Акушерство и гинекология, 2007, vol.46, 8:22-25;
- Мъсева А., Шопова Е., Димитров А., Николов А. *Участие на гениталните микоплазми: Ureaplasma Urealyticum и Mycoplasma Hominis в процесите на предтерминното раждане*. Акушерство и гинекология, 2007, vol. 46 (под печат);
- Димитров А., Шопова Е., Мъсева А., Дуковски Ан., Николов А., Лазов Ив. *Отражение на инфекция с Listeria Monocytogenes върху бременността*. Акушерство и гинекология, 2007, vol. 46 (под печат).

НАУЧНИ ПРОЯВИ:

- Мъсева А., Шопова Е., Димитров А., Николов А. *Участие на гениталните микоплазми: Ureaplasma Urealyticum и Mycoplasma Hominis в процесите на предтерминното раждане*. XI-ти Национален конгрес по акушерство и гинекология, Пловдив, България, октомври '07; Сборник резюмета: стр. 29;
- Димитров А., Шопова Е., Мъсева А., Дуковски Ан., Николов А., Лазов Ив. *Отражение на инфекция с Listeria Monocytogenes върху бременността*. XI-ти Национален конгрес по акушерство и гинекология, Пловдив, България, октомври '07; Сборник резюмета: стр. 8.

Научният отчет е приет със следните оценки по скалата на Съвета по медицинска наука: **ВИСОКА** - за извършената научноизследователска дейност; **ВИСОКА** - за приноса на получените резултати за оформяне на дисертационния труд; **ВИСОКА** - за приноса на реализираната разработка върху процеса на подготовката на докторанта.

2.8. Договор № 8-Д/2006 г. на МУ – София

НАУЧНО НАПРАВЛЕНИЕ: Бременност и фетално развитие

ТЕМА НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ПРОЕКТ: Гениталните инфекции като рисков фактор за предтерминното раждане

ПЕРИОД НА ФИНАНСОВА ПОДКРЕПА: 2006 година

ВОДЕЩ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ (ДОКТОРАНТ):

- Д-р Марина Любомирова Михова, зачислена за редовен докторант със Заповед на Ректора № Р-1176/06.11.2004 г., Медицински факултет, Катедра Акушерство и гинекология, Клиника “Майчин риск”.

НАУЧЕН РЪКОВОДИТЕЛ НА ВОДЕЩИЯ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ (ДОКТОРАНТ):

- Проф. Стоимен Георгиев Иванов, дмн, Завеждащ Клиника “Майчин риск”, СБАЛАГ “Майчин дом” ЕАД, София, ул. Здраве 2.

АДРЕС ЗА КОНТАКТИ НА ВОДЕЩИЯ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ (ДОКТОРАНТ): СБАЛАГ “Майчин дом” ЕАД, Клиника “Майчин риск”, София, ул. Здраве 2, сл. телефон: +359 2 9172 303

БАЗОВА ОРГАНИЗАЦИЯ ЗА ИЗПЪЛНЕНИЕ НА ПРОЕКТА: Медицински факултет, Катедра по Акушерство и гинекология, СБАЛАГ “Майчин дом” ЕАД, Клиника “Майчин риск”

РЕЗУЛТАТИ:

Извършено е ретроспективно проучване, обхващащо общо 88 нискорискови едноплодни бременности, от които 48 пациентки са родили на термин, а при 40 раждането е настъпило между 24 и 37 г.с. При всички бременни е осъществено изследване на цервикален секрет за хламидии посредством доказване на специфични НК фрагменти с PCR, както и изследване на влагалищен секрет за банална микрофлора.

C. trachomatis се установява при 5% (2/40) от пациентките с предтерминно раждане и при 2.08% (1/48) от жените доносили до термин. В групата пациентки с предтерминно раждане при 15% (6/40) се изолира бактериална вагиноза, в 12.5% (5/40) се установяват ентерококи и в 12.5% (5/40) - стрептококи група В. При жени родили на термин бактериална вагиноза се установява при 6.25 % (3/48), ентерококи се изолират в 8.33% (4/48), а стрептококи група В в 4.17% (2/48) от случаите. Статистически значими различия между двете групи се установяват по отношение на носителство на стрептококи група Б и бактериална вагиноза ($p < 0,05$).

Независимо че не се установява сигнификантно по- висока честота на хламийните инфекции при преждевременно раждане, изследването за хламидии посредством високо- специфични методи, заедно с изследването на банална влагалищна микрофлора е препоръчителен скринингов тест при всички бременни.

НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ:

- Цервиковагиналните инфекции като рисков фактор за предтерминното раждане (приета за печат в сп. Акушерство и Гинекология, бр. 9/2007).

НАУЧНИ ПРОЯВИ:

- Михова М. и др. *Цервиковагиналните инфекции като рисков фактор за предтерминното раждане*. XI Национален конгрес по акушерство и гинекология, Пловдив, България 11-14.10.2007.

*Научният отчет е приет със следните оценки по скалата на Съвета по медицинска наука: **ВИСОКА** - за извършената научноизследователска дейност; **ВИСОКА** - за приноса на*

получените резултати за оформяне на дисертационния труд; **ВИСОКА** - за приноса на реализираната разработка върху процеса на подготовката на докторанта.

2.9. Договор № 11-Д/2006 г. на МУ – София

НАУЧНО НАПРАВЛЕНИЕ: Бременност и фетално развитие. Биохимия. Метаболизъм.

ТЕМА НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ПРОЕКТ: Определяне на прогностичната стойност на промените в серумните нива на плацентарния растежен фактор, съдовия ендотелен растежен фактор и sFlt-1 рецептора за развитие на преeklampсия при бременни между 18 и 24 гестационна седмица

ПЕРИОД НА ФИНАНСОВА ПОДКРЕПА: 2006 г.

ВОДЕЩ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ (ДОКТОРАНТ):

- Д-р Венета Радостинова Стойкова, зачислена за редовен докторант със Заповед на Ректора № Р-880/26.11.2003 г., Медицински Факултет, Катедра по Акушерство и Гинекология, СБАЛАГ “Майчин дом”, Клиника “Повишен майчин риск”.

НАУЧЕН РЪКОВОДИТЕЛ НА ВОДЕЩИЯ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ (ДОКТОРАНТ):

- Проф. Стоимен Георгиев Иванов, дм, СБАЛАГ „Майчин дом”, Клиника „Майчин риск”.

АДРЕС ЗА КОНТАКТИ НА ВОДЕЩИЯ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ (ДОКТОРАНТ): СБАЛАГ „Майчин дом”, Клиника „Майчин риск”, ул. Здраве 2, тел.: +359 2 9172 394

БАЗОВА ОРГАНИЗАЦИЯ ЗА ИЗПЪЛНЕНИЕ НА ПРОЕКТА: Медицински факултет, Катедра по Акушерство и Гинекология, СБАЛАГ “Майчин дом”, Клиника “Повишен майчин риск”

РЕЗУЛТАТИ:

В проучването са включени 43 бременни на средна възраст 28.95 ± 4.88 години. Всички са между 18 и 24 г.с. На всички е направено Доплерово изследване на маточните артерии и е взета кръв за определяне нивата на PlGF и sFlt₁.

Дванадесет бременни (28.6%) са с неблагоприятен перинатален изход. От тях 7 (16.6%) са развили преeklampсия със или без ИУРП. Три са родоразрешени преди 34 г.с. Имаше 2 (4.7%) случая на изолирана ИУРП, 2 (4.7%) интраутеринно загинали плода и 1 (2.4%) абрупция на плацентата. Средните PlGF и sFlt₁ при 12 бременни с неблагоприятен перинатален изход са 170.49 ± 109.84 pg/ml и 153.21 ± 133.21 pg/ml, докато при здравите те са 129.7 ± 112.48 pg/ml и 135.28 pg/ml ($p > 0.05$). При 14 (33.3%) от бременните средният RI е по-висок от 50ия персентил за съответната гестационна седмица (чувствит. у 82%, 50%, 47% and 87% съответно). Добавянето на нивата на PlGF и sFlt₁ не подобряват прогностичната стойност на самостоятелното Доплерово изследване.

Литературните данни за прогностичната стойност на растежните фактори в патогенезата на преeklampсията са твърде противоречиви. Нашите резултати не показват връзка между нивата на тези субстанции и перинаталния изход. Предполагаме, че това може би е в резултат на относително малкия брой жени, включени в проучването. Данните ни потвърждават хипотезата за ползата от Доплеровото изследване на маточните артерии като надеждни предиктори на перинаталния изход.

НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ:

- Стойкова В., Иванов Ст., Цончева А. *Роля на растежните фактори в развитието на прееклампсия*. Акушерство и Гинекология 2007, кн. 7.

НАУЧНИ ПРОЯВИ:

- Stoykova V., Ivanov St., Mazneikova V., Dimitrova V., Karagiozova Z., Tzontcheva A. *Second trimester PlGF and sFlt₁ levels and uterine arteries RI values as predictors of perinatal outcome*. World Congress of Perinatal Medicine, Florence, Italy 9-13 Sept. 2007;
- Stoykova V., Ivanov S., Karagiozova Z., Dimitrova V., Tzontcheva A. *Second trimester growth factors levels and uterine arteries RI values as predictors of adverse perinatal outcome*. National Congress of Obstetrics and Gynecology Plovdiv, Bulgaria, 11-14 Oct. 2007.

Научният отчет е приет със следните оценки по скалата на Съвета по медицинска наука: **ОТЛИЧНА** - за извършената научноизследователска дейност; **ВИСОКА** - за приноса на получените резултати за оформяне на дисертационния труд; **ВИСОКА** - за приноса на реализираната разработка върху процеса на подготовката на докторанта.

2.10. Договор № 16-Д/2007 г. на МУ – София

НАУЧНО НАПРАВЛЕНИЕ: Детски болести

ТЕМА НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ПРОЕКТ: Определяне на диагностична стойност на цитологичното изследване на храчка при деца с хронични заболявания на белите дробове

ПЕРИОД НА ФИНАНСОВА ПОДКРЕПА: 2007 г.

ВОДЕЩ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ (ДОКТОРАНТ):

- Д-р Гертана Петрова Стоянова, зачислена за редовен докторант със Заповед на Ректора № Р-1283/18.11.2004 г.; МБАЛ „Александровска”, Детска клиника; Медицински Университет, Катедра по Детски болести – София; бул. Г. Софийски 1, 1431 София.

НАУЧЕН РЪКОВОДИТЕЛ НА ВОДЕЩИЯ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ (ДОКТОРАНТ):

- Доц. д-р Пенка Илиева Переновска, дм; Детска клиника, МБАЛ „Александровска”, София.

АДРЕС ЗА КОНТАКТИ НА ВОДЕЩИЯ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ (ДОКТОРАНТ): МБАЛ „Александровска”, Детска клиника; Медицински Университет, Катедра по детски болести, София, бул. Г. Софийски 1, 1431 София

БАЗОВА ОРГАНИЗАЦИЯ ЗА ИЗПЪЛНЕНИЕ НА ПРОЕКТА: Катедра Детски болести, Медицински факултет, Детска клиника, УМБАЛ „Александровска”

РЕЗУЛТАТИ:

Определянето на качество на живот, успоредно с функционално изследване на дишането и детайлна анамнеза е допълнителен обективен индивидуален критерий, подпомагащ дефинирането на норми за клетъчно диференциално броене при изследване на храчка от деца с хронична белодробна патология.

Цитологичното изследване на храчка е атравматичен и лесен за приложение метод за наблюдение, проследяване и оценка на терапевтичното поведение при деца с хронични белодробни болести.

Преобладаващата клетъчна популация при пациенти с муковисцидоза и бронхиектазна болест се състои от неутрофили, а най-характерния белег установен при пациенти с астма е наличие на еозинофили.

Колонизацията с *Ps.aeruginosa* е свързано с по-бърз прогрес и значително влошаване на показателите за общото физическо състояние.

Наличието на гени за неуроаминидаза е свързано с по-тежка клинична картина и по-бърза прогресия на основното заболяване по отношение на белодробното засягане.

Самооценките за качеството на живот при различните хронични заболявания се различават значително. Това се дължи най-вероятно не само на различното физическо страдание, но и на социалната подкрепа и разбиране за заболяването, ефективността на терапията и прогнозата.

НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ:

- Petrova G., Perenovska P., Ulevinov V. *Local Immunity in Chronic Pulmonary Diseases in children*. Reprints from 13th International Congress of Immunology, 2007, pp 277-283;
- Петрова Г., Шопова С. *Качество на живот и психични проблеми при деца с муковисцидоза*. Медицински преглед, 2007, 3:3-13;
- Петрова Г., Переновска П., Стратева Т., Митов И. *Цитологично и микробиологично изследване на храчка при деца с хронични белодробни заболявания*. Български медицински журнал, 2008, (под печат).

НАУЧНИ ПРОЯВИ:

- Perenovska P., Petrova G., Ulevinov V. *Local Immunity in Chronic Pulmonary Diseases in children*. 13th International Congress of Immunology, Rio de Janeiro, Brazil, 21-25 Aug 2007;
- Petrova G., Perenovska P., Strateva T., Mitov I. *Sputum investigation in children with chronic pulmonary diseases*. World Asthma and COPD Forum, Dubai, UAE, 26-29 Apr 2008, p 46;
- Петрова Г., Стратева Т. *Динамичната картина на микробиологичната флора при пациенти с муковисцидоза*. IX Национална конференция за ОПЛ и педиатри с международно участие, Слънчев бряг, България, 23-25 май 2008, стр.48 (наградаен постер за актуалност).

Научният отчет е приет със следните оценки по скалата на Съвета по медицинска наука: **ОТЛИЧНА** - за извършената научноизследователска дейност; **ВИСОКА** - за приноса на получените резултати за оформяне на дисертационния труд; **ВИСОКА** - за приноса на реализираната разработка върху процеса на подготовката на докторанта.

2.11. Договор № 5-Д/2006 г. на МУ – София

НАУЧНО НАПРАВЛЕНИЕ: Рак: биология, епидемиология, терапия. Молекулярна биология и генетика. Нови методи

ТЕМА НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ПРОЕКТ: Оценка на индивидуалната лъчечувствителност при пациенти с карцином на маточната шийка и на ендометриума, подлежащи на лъчелечение в малкия таз и корема, чрез радиационно индуцирани микронуклеуси в лимфоцити от периферна кръв

ПЕРИОД НА ФИНАНСОВА ПОДКРЕПА: 2006 г.

ВОДЕЩ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ (ДОКТОРАНТ):

- Д-р Елица Петкова Енчева, зачислена за редовен докторант със Заповед на Ректора № Р-1295/18.11.2004 г., Медицински факултет, Клиничен център по Нуклеарна медицина и лъчелечение, МБАЛ “Царица Йоанна” ЕАД, Клиника по Онкотерапия, Отделение по Лъчелечение, 1527 София, ул. Бяло море 8.

НАУЧЕН РЪКОВОДИТЕЛ НА ВОДЕЩИЯ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ (ДОКТОРАНТ):

- Проф. д-р Татяна Димитрова Хаджиева, дмн, Ръководител Отделение по лъчелечение, УМБАЛ “Царица Йоанна” ЕАД, 1527 София, ул. Бяло море 8.

АДРЕС ЗА КОНТАКТИ НА ВОДЕЩИЯ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ (ДОКТОРАНТ): Медицински факултет, Клиничен център по Нуклеарна медицина и лъчелечение, МБАЛ “Царица Йоанна” ЕАД, Клиника по онкотерапия, Отделение по лъчелечение, 1527 София, ул. Бяло море № 8, телефон: +359 02 9432273

БАЗОВА ОРГАНИЗАЦИЯ ЗА ИЗПЪЛНЕНИЕ НА ПРОЕКТА: Медицински факултет, Клиничен център по Нуклеарна медицина и лъчелечение, УМБАЛ “Царица Йоанна” ЕАД, Клиника по онкотерапия, Отделение по лъчелечение

РЕЗУЛТАТИ:

Лъчелечението при онкологично болни с малигними в малкия таз е свързано с множество реакции на нормалните тъкани, независимо от непрекъснато подобряващите се високотехнологични методи. Необходим е лесен и достъпен метод за рутинно приложение в клиничната практика, който да позволи предварително изследване на индивидуалната лъчечувствителност, с цел профилактика и лечение при силно изразени лъчеви реакции. Микронуклеарният тест определя честотата на индуцирани микронуклеуси в облъчени лимфоцити от периферна кръв, като показател за генетично изразена индивидуална лъчечувствителност. Резултатите от микронуклеарния тест при 40 болни (23 с карцином на маточната шийка и 17 с карцином на ендометриума) показват, че 21/40 болни - 52,5% имат индуцирана честота над средната за контролната група - 87,1 клетки с микронуклеуси на 1000 лимфоцита. Стойности над 87,7 кл с МН/1000 съответства на умерена лъчечувствителност при 17 (53%) от болните, развили 2 степен ранни лъчеви реакции според системата СТСАЕ v 3.0. За заключителна оценка е избран сумарният показател обобщена клинична лъчечувствителност. Той обединява най- високата степен на всички едновременни реакции у пациент от страна на долните отдели на храносмилателния тракт, урогениталната система и кожата. Всред индуцираната честота на микронуклеуси у пациентите няма експесивни стойности на индукция на микронуклеуси - над средната стойност и две стандартни отклонения $129,7 (90,3 + 2 \text{ SD}; \text{SD} - 19,7)$. Умерените величини на микронуклеарния тест добре корелират с клиничните показатели на пациентите- не се наблюдават 3,4 и 5 степен ранни лъчеви реакции. Нашите резултати потвърждават валидността и приложимостта на микронуклеарния тест за оценка на умерена и силно изразена лъчечувствителност при пациенти с рак на маточната шийка и ендометриума, развиващи лъчеви реакции по време и до три месеца след лечението. Тъй като късните лъчеви усложнения ограничават дозата и съответно ефективността на лъчелечението, наблюдението на кохортата от пациенти продължава. Това ще разшири приложението на микронуклеарния тест за оценка на късните невъзвратими лъчеви усложнения, които силно влошават качеството на живота и все още са сериозен проблем за съвременния лъчетерапевт.

НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ:

Предстои изготвяне на статии за публикация в българско и чуждо списание.

*Научният отчет е приет със следните оценки по скалата на Съвета по медицинска наука: **ВИСОКА** - за извършената научноизследователска дейност; **ВИСОКА** - за приноса на получените резултати за оформяне на дисертационния труд; **ВИСОКА** - за приноса на реализираната разработка върху процеса на подготовката на докторанта.*

2.12. Договор № 7-Д/2006 г. на МУ – София

НАУЧНО НАПРАВЛЕНИЕ: Рак: биология, епидемиология, терапия

ТЕМА НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ПРОЕКТ: Прогностична и предсказваща стойност на тимидилат синтазната експресия при пациенти с колоректален рак

ПЕРИОД НА ФИНАНСОВА ПОДКРЕПА: 2006 г.

ВОДЕЩ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ (ДОКТОРАНТ):

- Николай Недялков Колев, зачислен за редовен докторант със Заповед на Ректора № Р-1290/18.11.2004 г., Медицински факултет, Катедра по вътрешни болести, Клиника по гастроентерология, МБАЛ „Царица Йоанна”.

НАУЧЕН РЪКОВОДИТЕЛ НА ВОДЕЩИЯ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ (ДОКТОРАНТ):

- Доц. д-р Людмила Танова Танкова, дм, Завеждащ-отделение в Клиника по гастроентерология, МБАЛ „Царица Йоанна”, София, ул. Бяло Море 8.

АДРЕС ЗА КОНТАКТИ НА ВОДЕЩИЯ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ (ДОКТОРАНТ): Клиника по гастроентерология, МБАЛ „Царица Йоанна”, София, ул. Бяло Море 8; мобилен: +359 898 89471; e-mail: kolev.dr@gmail.com

БАЗОВА ОРГАНИЗАЦИЯ ЗА ИЗПЪЛНЕНИЕ НА ПРОЕКТА: София, Медицински университет, Клиничен център по гастроентерология, Клиника по гастроентерология

РЕЗУЛТАТИ:

При ретроспективно проучване на група от 72 пациенти с рак на колона, 58 от тях преминали адювантна химиотерапия с 5-FU базирана схема, имунохистохимично бе изследвана експресията на тимидилат синтаза в туморната тъкан, и бе оценена прогностичната и предсказваща роля на тимидилат синтазната експресия по отношение общата преживяемост и ползата от провеждане на адювантна химиотерапия. Данните показват наличие на статистически значима прогностична стойност на тимидилат синтазната експресия в туморната тъкан по отношение на общата преживяемост, като високата експресия се свързва с по-лоша преживяемост. Зависимост има и между експресията на ТС и ползата от провеждане на адювантна химиотерапия с 5-FU базирани схеми при пациентите с авансирал рак на колона, без да се достига обаче статистическа зависимост. Високата експресия на ТС при тези пациенти вероятно е свързана с резистентност към 5-FU.

НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ: Предстоят

НАУЧНИ ПРОЯВИ: Предстоят

*Научният отчет е приет със следните оценки по скалата на Съвета по медицинска наука: **ВИСОКА** - за извършената научноизследователска дейност; **ВИСОКА** - за приноса на получените резултати за оформяне на дисертационния труд; **ВИСОКА** - за приноса на реализираната разработка върху процеса на подготовката на докторанта.*

2.13. Договор № 12-Д/2006 г. на МУ – София

НАУЧНО НАПРАВЛЕНИЕ: Сърдечно-съдова система. Молекулярна биология и генетика

ТЕМА НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ПРОЕКТ: Изследване на генетичните полиморфизми 4G/5G в промоторния регион на PAI-1 гена и PI^{A1}/PI^{A2} на гена кодиращ IIIa субединицата на тромбоцитния P α /IIIa гликопротеинов рецептор при пациенти с миокарден инфаркт и здрави контроли в българската популация

ПЕРИОД НА ФИНАНСОВА ПОДКРЕПА: 2006 г.

ВОДЕЩ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ (ДОКТОРАНТ):

- Д-р Александър Валериевич Носиков, зачислен за редовен докторант със заповед на ректора № Р-873/ 26.11.2003 г., Медицински факултет – София, УМБАЛ “Александровска”, Клиника по Кардиология, Имунологична лаборатория към Клиничен център по алергология, бул. Г. Софийски 1, 1431 София.

НАУЧНИ РЪКОВОДИТЕЛИ НА ДОКТОРАНАТА:

- Доц. д-р Стефан Венелинов Денчев, дм; Началник на Клиника по Кардиология, УМБАЛ “Александровска”, Медицински Университет – София; Телефон: +359 2 923 05 23; e-mail: svdbg@yahoo.com ;
- Проф. Марта Петрова Балева, дмн; Началник на Лаборатория по Имунология, Клиничен Център по Алергология, УМБАЛ “Александровска”, Медицински Университет – София, тел.: +359 2 9230 543.

АДРЕС ЗА КОНТАКТИ НА ВОДЕЩИЯ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ (ДОКТОРАНТ): УМБАЛ “Александровска”, Клиника по Кардиология, Имунологична лаборатория към Клиничен център по алергология, бул. Г. Софийски 1, 1431 София; тел: +359 2 9230 353

БАЗОВА ОРГАНИЗАЦИЯ ЗА ИЗПЪЛНЕНИЕ НА ПРОЕКТА: Деканат на МФ.

РЕЗУЛТАТИ:

Проучването се проведе при 94 пациента с миокарден инфаркт и 120 здрави контроли. Пациентите бяха генотипирани за 4G/5G полиморфизма на гена кодиращ PAI-1, и PI^{A1}/PI^{A2} полиморфизма на гена кодиращ IIIa субединицата на GP IIb/IIIa рецептора. Статистическият анализ беше извършен по метода хи-квадрат. Установихме тенденция за по-висока честота на генотипите 4G/4G, PI^{A2}/PI^{A2} и алел 4G, без тя да достига статистическа значимост. Възможно е, генотипите 4G/4G, PI^{A2}/PI^{A2} и алелът 4G да са наследствен фактор за риск при МИ в българската популация. Необходими са по-големи проучвания, които да потвърдят или отхвърлят получените предварителни резултати.

НАУЧНИ ПРОЯВИ:

- Nossikoff A., et al. *4G/5G polymorphism in the promoter region of the PAI-1 gene in patients with myocardial infarction in Bulgaria – a pilot case-control study.* 7th Balkan Meeting of Human Genetics, Poster Session, Scpie, FYROM, 31 August – 2 September, Balkan Journal of Medical Genetics, 2006, vol 3-4, p. 110. Достъпен чрез: <http://www.bjmg.edu.mk/record.asp?recordid=222> .

Научният отчет е приет със следните оценки по скалата на Съвета по медицинска наука: **ДОБРА** - за извършената научноизследователска дейност; **ВИСОКА** - за приноса на получените резултати за оформяне на дисертационния труд; **ЗАДОВОЛИТЕЛНА** - за приноса на реализираната разработка върху процеса на подготовката на докторанта.

2.14. Договор № 12-Д/2007 г. на МУ – София

НАУЧНО НАПРАВЛЕНИЕ: Сърдечно-съдова система

ТЕМА НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ПРОЕКТ: Възможности за оценка на коронарната атеросклероза чрез кръвоток-медирана вазодилатация на брахиалната артерия и дебелина интима-медия на общата каротидна артерия

ПЕРИОД НА ФИНАНСОВА ПОДКРЕПА: 2007 г.

ВОДЕЩ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ (ДОКТОРАНТ):

- Д-р Яна Ивайлова Симова, зачислена за редовен докторант със заповед на ректора № Р-279/23.03.2006 г.; Медицински Факултет – София, Катедра по Вътрешни болести, УМБАЛ “Александровска”, Клиника по Кардиология.

НАУЧЕН РЪКОВОДИТЕЛ НА ВОДЕЩИЯ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ (ДОКТОРАНТ):

- Доц. д-р Стефан Веселинов Денчев, дм; Клиника по Кардиология, УМБАЛ “Александровска”, Медицински Университет – София

АДРЕС ЗА КОНТАКТИ НА ВОДЕЩИЯ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ (ДОКТОРАНТ): Медицински Факултет – София, УМБАЛ “Александровска”, Клиника по Кардиология, бул. Георги Софийски 1, София 1431, Тел.: +359 2 923 03 53; Мобилен: +359 887 098 940

БАЗОВА ОРГАНИЗАЦИЯ ЗА ИЗПЪЛНЕНИЕ НА ПРОЕКТА: Медицински Факултет – София, Катедра Вътрешни Болести, УМБАЛ “Александровска”, Клиника по Кардиология

РЕЗУЛТАТИ:

В проекта участваха 210 пациенти, разделени в пет групи в зависимост от степента на изява на ИБС. При всички пациенти беше проведено изследване на кръвоток-медираната вазодилатация (КМВД) на брахиалната артерия и дебелина интима-медия (ИМД) на общата каротидна артерия, 157 (74,8%) от пациентите бяха подложени на коронарна артериография (КАГ).

Пациентите със сигнификатни ($\geq 50\%$) стенози на поне един епикарден коронарен съд бяха с по-ниски стойности на КМВД и по-високи стойности на ИМД в сравнение с пациентите без сигнификантни коронарни стенози – КМВД (%): 2.70 ± 2.69 и 8.12 ± 5.09 , съответно, $p < 0.001$; ИМД (mm): 0.878 ± 0.169 и 0.761 ± 0.161 съответно, $p < 0.001$. Между стойностите на КМВД и ИМД се установи слабо изразена обратно пропорционална зависимост (корелационен коефициент -0.255 , $p < 0.001$), която обаче губи своята статистическа значимост при подгрупов анализ и след отчитане наличието на значима коронарна атеросклероза, брой засегнати епикардни коронарни съдове и процент стеноза на коронарните артерии. При анализ на ROC (receiver operator characteristics) кривите се установи, че стойности за КМВД $\leq 4.4\%$ показват 74% чувствителност, 73% специфичност, 89.2% позитивна предсказваща стойност (ППС) и 48.3% негативна предсказваща стойност (НПС), а стойности за ИМД $\geq 0.8\text{mm}$ показват чувствителност 71%, специфичност 67%, ППС 86.6% и НПС 43.5% за наличието на ангиографски значима коронарна атеросклероза.

НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ:

Дадени за печат:

- Simova I., Denchev S. *Vascular functional and structural impairment in patients with different degree of coronary artery disease development*. J Clin Ultrasound.

Одобрени за печат:

- Симова Я., Денчев С. *Кръвоток-медирана вазодилатация и дебелина интима-медия на каротидните артерии при пациенти с различна степен на изява на исхемична болест на сърцето*. Мединфо, 2008.

Под печат:

- Simova I., Nossikov A., Denchev S. *Interobserver and Intraobserver Variability of Flow-Mediated Vasodilatation of the Brachial Artery*. Echocardiography, 2007, (OnlineEarly Articles) doi: 10.1111/j.1540-8175.2007.00552.x.

НАУЧНИ ПРОЯВИ:

- Simova I., et al. *Endothelial dysfunction in patients with different degrees of coronary artery stenosis with or without diabetes mellitus*. At the 7th International Congress on Coronary Artery Disease – from Prevention to Intervention, Venice, Italy, 7 – 10.10.2007; 66.

Научният отчет е приет със следните оценки по скалата на Съвета по медицинска наука: **ОТЛИЧНА** - за извършената научноизследователска дейност; **ВИСОКА** - за приноса на получените резултати за оформяне на дисертационния труд; **ВИСОКА** - за приноса на реализираната разработка върху процеса на подготовката на докторанта.

2.15. Договор № 9-Д/2006 г. на МУ – София

НАУЧНО НАПРАВЛЕНИЕ: Ендокринни жлези

ТЕМА НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ПРОЕКТ: Сравнително проучване на съотношението алдостерон/ренин, преценено чрез два подхода, за скрининг на първичен алдостеронизъм сред болни с артериална хипертония и надбъбречни аденоми

ПЕРИОД НА ФИНАНСОВА ПОДКРЕПА: 2006 г.

ВОДЕЩ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ (ДОКТОРАНТ):

- Д-р Йоанна Александрова Матрозова, зачислена за редовен докторант със Заповед на Ректора № Р-519/20.06.2005 г., Медицински Факултет, Катедра Ендокринология, Университетска Болница за Активно Лечение по Ендокринология “Акад. Иван Пенчев”, Клиничен Център по Ендокринология и Геронтология.

НАУЧЕН РЪКОВОДИТЕЛ НА ВОДЕЩИЯ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ (ДОКТОРАНТ):

- Проф. Сабина Захариева Захариева, дмн; Директор на УСБАЛЕ “Акад. Иван Пенчев”, София, ул. Дамян Груев 6-8.

АДРЕС ЗА КОНТАКТИ НА ВОДЕЩИЯ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ (ДОКТОРАНТ): УСБАЛЕ, Клиничен център по ендокринология и геронтология, София, ул. Дамян Груев 6-8, тел.: +359 2 987 72 01, в. 239

БАЗОВА ОРГАНИЗАЦИЯ ЗА ИЗПЪЛНЕНИЕ НА ПРОЕКТА: Медицински Факултет, Катедра Ендокринология, Университетска Болница за Активно Лечение по Ендокринология “Акад. Иван Пенчев”, Клиничен Център по Ендокринология и Геронтология

РЕЗУЛТАТИ:

В последните години се установи, че първичният алдостеронизъм (ПА) е най-честата ендокринна хипертония, която обхваща 5-15% от хипертониците, и като съвременен метод за скрининг на ПА се утвърди определянето на съотношението алдостерон/ренин. Целта на настоящето изследване бе да се сравни съотношението алдостерон/ренин чрез прилагането на два подхода - измерване на плазмена ренинова активност (ПРА) и на активен ренин (АР).

Бяха изследвани 101 пациенти с артериална хипертония (94 болни с есенциална хипертония (ЕХ), 7 болни с ПА) и 20 здрави контроли. Висока корелация между АР и ПРА се установи сред общата група пациенти с артериална хипертония ($r = 0,942$, $p < 0,001$), поотделно при групата с ЕХ ($r = 0,946$, $p < 0,001$) и с ПА ($r = 0,945$, $p < 0,001$) и при здравите контроли ($r = 0,858$, $p < 0,001$). Висока корелация между съотношението алдостерон/АР и съотношението алдостерон/ПРА се намери сред общата група пациенти с артериална хипертония ($r = 0,853$, $p < 0,001$), както и при пациентите с ЕХ ($r = 0,78$, $p < 0,001$), с ПА ($r = 0,951$, $p < 0,001$) и при здравите контроли ($r = 0,637$, $p < 0,001$). Резултатите от нашето проучване установяват, че за определянето на съотношението алдостерон/ренин може да се използва както ПРА, така и АР, според конкретните нужди и възможностите на съответната лаборатория.

НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ:

- Матрозова Й., Захариева С., Кирилов Г., Калинов К., Христов В. *Съотношението алдостерон/ренин при скрининга за първичен алдостеронизъм - плазмена ренинова активност или активен ренин?* Ендокринология, 2007, под печат.

НАУЧНИ ПРОЯВИ:

Предстоящо представяне:

- Матрозова Й., Захариева С., Кирилов Г., Калинов К. *Съотношението алдостерон/ренин при скрининга за първичен алдостеронизъм - плазмена ренинова активност или активен ренин?* 11-ти Национален симпозиум по ендокринология "Метаболитни, сърдечно-съдови и костни нарушения при заболявания на хипофиза, надбъбречни и гонадни жлези", Пловдив, 25-27.10. 2007.

Научният отчет е приет със следните оценки по скалата на Съвета по медицинска наука: **ОТЛИЧНА** - за извършената научноизследователска дейност; **ВИСОКА** - за приноса на получените резултати за оформяне на дисертационния труд; **ВИСОКА** - за приноса на реализираната разработка върху процеса на подготовката на докторанта.

2.16. Договор № 9-Д/2007 г. на МУ – София

НАУЧНО НАПРАВЛЕНИЕ: Ендокринни жлези. Сърдечно-съдова система

ТЕМА НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ПРОЕКТ: Окислителен стрес при предиабетни състояния – определяне на серумните нива на миелопероксидаза

ПЕРИОД НА ФИНАНСОВА ПОДКРЕПА: 2007 г.

ВОДЕЩ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ (ДОКТОРАНТ):

- Д-р Невена Янкова Чакърлова, зачислена за редовен докторант със Заповед на Ректора № Р-279/13.03.2006 г.; Медицински Факултет, Клиничен център по Ендокринология, УСБАЛЕ "Акад. Ив. Пенчев", Клиника по Диабетология.

НАУЧЕН РЪКОВОДИТЕЛ НА ВОДЕЩИЯ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ (ДОКТОРАНТ):

- Доц. д-р Цветалина Иванова Танкова, дм; УСБАЛЕ “Акад. Иван Пенчев”, Клиника по Диабетология.

АДРЕС ЗА КОНТАКТИ НА ВОДЕЩИЯ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ (ДОКТОРАНТ): 1303 София, ул. Дамян Груев 6, УСБАЛЕ “Акад. Иван Пенчев”, Клиника по Диабетология; Тел.: +359 2 987 72 01

БАЗОВА ОРГАНИЗАЦИЯ ЗА ИЗПЪЛНЕНИЕ НА ПРОЕКТА: Медицински Факултет, Клиничен Център по Ендокринология, УСБАЛЕ “Акад. Иван Пенчев”, Клиника по Диабетология

РЕЗУЛТАТИ:

В изследователския проект се изследва сърдечно-съдовият риск при различни категории на глюкозен толеранс - нормален глюкозен толеранс (НормГТ), новооткрит захарен диабет (Д) и предиабет - нарушена гликемия на гладно (НГГ) и нарушен глюкозен толеранс (НГТ), като за целта бе проведен орален глюкозо-толерансен тест и се изследваха hsCRP и липиден профил на гладно и серумна миелопероксидаза на 0 мин и 120 мин в хода на теста. Установиха се значимо по-високи нива на серумната миелопероксидаза на 0 мин и 120 мин в групата със захарен диабет спрямо групите с НормГТ и НГГ, при липса на значими различия в изследвания маркер между групите със захарен диабет и НГТ както на гладно, така и след обременяване. От показателите на липидния профил най-значими различия между отделните категории на глюкозен толеранс се установиха по-отношение на триглицеридите, които са значимо по-високи в групите с НГТ и новооткрит захарен диабет в сравнение с групата с НормГТ, докато между групите с НГТ и НормГТ липсва значима разлика в изследвания показател. От изследваните маркери значими различия между двете групи с предиабет – НГТ и НГТ, се установиха единствено в нивото на триглицеридите, което е по-високо при НГТ. Изследването на hsCRP не показва значими разлики между отделните групи с различен глюкозен толеранс.

НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ:

- Чакърова Н., Танкова Цв., Лазарова М. и др. *Характеристика на липидния профил при предиабет – нарушена гликемия на гладно и нарушен глюкозен толеранс*. Ендокринология 2008, т. XII, 4, 203-210;
- Чакърова Н., Танкова Цв., Атанасова И. и др. *Окислителен стрес при предиабет – определяне на серумната миелопероксидаза*. Ендокринология 2008 – дадена за рецензия и печат.

НАУЧНИ ПРОЯВИ:

- Танкова Цв., Чакърова Н., Атанасова И. *Серумната миелопероксидаза като маркер за окислителен стрес при различни категории на глюкозен толеранс*. 44^{-та} Годишна Среща на Европейската Асоциация за Изучаване на Диабета, Рим, Италия 1-7 Септември 2008. Подадено резюме за участие с постер, приложено потвърждение за прието резюме.

*Научният отчет е приет със следните оценки по скалата на Съвета по медицинска наука: **ВИСОКА** - за извършената научноизследователска дейност; **ВИСОКА** - за приноса на получените резултати за оформяне на дисертационния труд; **ВИСОКА** - за приноса на реализираната разработка върху процеса на подготовката на докторанта.*

2.17. Договор № 2-Д/2007 г. на МУ – София

НАУЧНО НАПРАВЛЕНИЕ: Ендокринни жлези

ТЕМА НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ПРОЕКТ: Честота на метаболитния синдром и изследване на 8-изо простагландин ф2алфа като маркер за оксидативен стрес сред пациенти с първичен алдостеронизъм и есенциална хипертония

ПЕРИОД НА ФИНАНСОВА ПОДКРЕПА: 2007 г.

ВОДЕЩ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ (ДОКТОРАНТ):

- Д-р Йоанна Александрова Матрозова, зачислена за редовен докторант със Заповед на Ректора № Р-519/20.06.2005 г., Медицински Факултет, Катедра Ендокринология, Университетска Болница за Активно Лечение по Ендокринология “Акад. Иван Пенчев”, Клиничен Център по Ендокринология и Геронтология.

НАУЧЕН РЪКОВОДИТЕЛ НА ВОДЕЩИЯ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ (ДОКТОРАНТ):

- Проф. д-р Сабина Захариева Захариева, дмн; Директор на УСБАЛЕ “Акад. Иван Пенчев”, 1303 София, ул. Дамян Груев 6-8.

АДРЕС ЗА КОНТАКТИ НА ВОДЕЩИЯ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ (ДОКТОРАНТ): УСБАЛЕ “Акад. Иван Пенчев”, Клиничен център по ендокринология и геронтология, 1303 София, ул. Дамян Груев 6-8, тел.: +359 987 72 01, в. 239

БАЗОВА ОРГАНИЗАЦИЯ ЗА ИЗПЪЛНЕНИЕ НА ПРОЕКТА Медицински Факултет, Катедра Ендокринология, Университетска Болница за Активно Лечение по Ендокринология “Акад. Иван Пенчев”, Клиничен Център по Ендокринология и Геронтология

РЕЗУЛТАТИ:

Увод. Според последните проучвания първичният алдостеронизъм (ПА) е най-честата ендокринно обусловена хипертония, включваща около 5-10 % от хипертониците. Увеличената честота на ПА обуславя изследването на сърдечно-съдови рискови фактори като нарушения във въглехидратната и липидната обмяна, метаболитния синдром (МС) и маркери за ендотелна дисфункция като разтворимия гликопротеин тромбомодулин.

Цел. Целта на настоящето проучване бе да се сравнят показателите на въглехидратния и липидния метаболизъм, честотата на метаболитния синдром и нивата на тромбомодулин сред пациенти с ПА и пациенти с есенциална хипертония (ЕХ).

Пациенти и методи. За осъществяване на проучването бяха използвани данни на 34 болни с ПА и 102 съответни по пол и възраст болни с ЕХ.

Резултати. Не се установи статистически значима разлика по отношение на нивата на кръвната захар на гладно, общия и HDL- холестерол, триглицеридите, честотата на МС и нивата на тромбомодулин между ПА и ЕХ.

Изводи. Резултатите от нашето проучване не потвърждават влошаване на въглехидратния и липидния метаболизъм и развитието на ендотелна дисфункция при пациенти с ПА в сравнение с болни с ЕХ. Необходими са допълнителни клинични проучвания с използването на почувствителни показатели (НОМА-индекс, ИРИ) за изясняване увеличението на сърдечно-съдов риск при болните с ПА.

НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ:

- В момента се подготвя публикация върху темата на настоящето проучване.

НАУЧНИ ПРОЯВИ:

Част от резултатите на настоящия проект бяха използвани за изготвянето на следния постер:

- Matrozova J., Steichen O., Kirilov G., Zacharieva S. *The prevalence of glucose and lipid metabolism disorders in primary aldosteronism and essential hypertension – a cross sectional study.* Hypertension 2008 Conference, Berlin, Germany, 13-19 June 2008. Journal of Hypertension 2008, Vol. 26 (suppl 1); S78.

Към момента резултатите не са оценени от СМН.

2.18. Договор № 2-Д/2006 г. на МУ – София

НАУЧНО НАПРАВЛЕНИЕ: Болка. Анестезиология и реанимация

ТЕМА НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ПРОЕКТ: Ефективни методи за мониториране дълбочина на анестезия: клинично приложение и икономическо преимущество. Комфорт на пациента

ПЕРИОД НА ФИНАНСОВА ПОДКРЕПА: 2006 г.

ВОДЕЩ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ (ДОКТОРАНТ):

- Д-р Цветан Николов Филипов, зачислен за редовен докторант със Заповед на Ректора №. Р-1284/18.11.2004 г.; Медицински факултет, Катедра по Анестезиология и интензивно лечение, СБАЛАГ “Майчин Дом” ЕАД, IV-то КАИЛ, ул. Здраве 2, 1431 София.

НАУЧЕН РЪКОВОДИТЕЛ НА ВОДЕЩИЯ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ (ДОКТОРАНТ)

- Проф. д-р Иван Дончев Смилов, дмн.

АДРЕС ЗА КОНТАКТИ НА ВОДЕЩИЯ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ (ДОКТОРАНТ): СБАЛАГ “Майчин Дом” ЕАД, IV-то КАИЛ, ул. Здраве 2, 1431София; телефони: сл. 359 2 9172 251; мобилен +359 889 401 999; e-mail: drfilipov@abv.bg

БАЗОВА ОРГАНИЗАЦИЯ ЗА ИЗПЪЛНЕНИЕ НА ПРОЕКТА Медицински факултет, Катедра по Анестезиология и интензивно лечение, СБАЛАГ “Майчин Дом” ЕАД, IV-то КАИЛ, ул. Здраве 2, 1431 София

РЕЗУЛТАТИ:

Проблемът за интраоперативната будност нашумява от няколко години, с появилите се оплаквания и платени обезщетения. Той би могъл да остави трайни психологически последствия у личността. Поражда се необходимост от количествена оценка на дълбочината на анестезията, което се оказва много противоречив и предизвикателен въпрос. С въвеждане на нови фармакологични класове (особено миорелаксанти) анестетици се оказва трудно да се оцени дълбочината на анестезията. Стандартните методи за оценка на дълбочината се оказват не винаги достоверни, и се разработват методи основаващи се на ЕЕГ- сигнала и оценка на кортикалната активност (такива са биспектралния анализ и евокираните потенциали).

В настоящото проучване сравняваме две групи от пациентки при планова гинекологична хирургия: контролна, при която се следи дълбочина на анестезия посредством класическите методи(хемодинамика, клиника) и друга група в която се използват слухови евокирани потенциали.

Двете групи имат сходни демографски данни и разпределение на параметрите в групите; по време на операцията се мониторира признаци от страна на вегетативната нервна система, хемодинамика, дихателен мониторинг, и данните от неврологичния мониторинг. При събуждане се оценява времето на отваряне на очи и степента на възстановяване на съзнанието чрез скалата на Aldrete&Kroulik. Пациентите от двете групи показват хемодинамична стабилност интраоперативно

без признаци от страна на вегетативната нервна система. Няма статистически значима разлика в степента на възстановяване, време на отваряне на очи, и консумацията на анестетик. Променливите с нормално разпределение са изследвани с помощта на t- Студент тест, а останалите- посредством непараметрични методи (Ман - Уитни). Нормалността на разпределението е изследвана посредством тестовите на Колмогоров - Смирнов.

Отбелязахме разлика в степента на задоволство - две от пациентките от контролната група отбелязват неопределени спомени, които при по-точно разпитване се отнасят до критичен момент по време на операцията, свързан с намаляване подаването на анестетик поради по-значима хеморагия (в единия случай), и очакване резултат от гефрир (в другия).

Това трябва да ни наведе на мисълта за преоценка на методите за мониториране дълбочината на анестезията, и да се надяваме че те ще навлязат повече в ежедневната практика, и особено за рисковите хирургии, при които честотата на БПВА е най-висока. Може и да се преосмисли мястото на евокираните потенциали в анестезията, тъй като според някои скорошни проучвания, те биха могли да ни дадат информация не само за степента на сън, но и за взаимоотношение анестезия- аналгезия- антиноцицепция, което е твърде предизвикателно за съвременния анестезиолог.

НАУЧНИ ПРОЯВИ:

Една част от резултатите ще бъдат използвани за предстоящо изложение на националния конгрес по анестезиология и интензивно лечение октомври 2007 в Несебър.

*Научният отчет е приет със следните оценки по скалата на Съвета по медицинска наука: **ДОБРА** - за извършената научноизследователска дейност; **ВИСОКА** - за приноса на получените резултати за оформяне на дисертационния труд; **ДОБРА** - за приноса на реализираната разработка върху процеса на подготовката на докторанта.*

2.19. Договор № 1-Д/2007 г. на МУ – София

НАУЧНО НАПРАВЛЕНИЕ: Инфекции. Микробиология

ТЕМА НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ПРОЕКТ: Генотипизиране при HBV. Изследване влиянието на отделните генотипове HBV върху клиничните особености и изхода при остър вирусен хепатит

ПЕРИОД НА ФИНАНСОВА ПОДКРЕПА: 2007 г.

ВОДЕЩ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ (ДОКТОРАНТ):

- Д-р Димитър Тодоров Страшимиров, зачислен за редовен докторант със Заповед на Ректора № Р-229/02.03.2006 г.; Медицински Факултет, Катедра по Инфекциозни болести, паразитология и тропическа медицина, СБАЛИПБ “Проф. Иван Киров”.

НАУЧЕН РЪКОВОДИТЕЛ НА ВОДЕЩИЯ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ (ДОКТОРАНТ):

- Доц. д-р Татяна Петрова Червениякова, дмн; СБАЛИПБ “Проф. Ив. Киров”.

АДРЕС ЗА КОНТАКТИ НА ВОДЕЩИЯ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ (ДОКТОРАНТ): София, бул. Акад. Ив. Ев. Гешов 17, Мобилен: +359 878 107 627

БАЗОВА ОРГАНИЗАЦИЯ ЗА ИЗПЪЛНЕНИЕ НА ПРОЕКТА: Медицински Факултет, Катедра по инфекциозни болести, паразитология и тропическа медицина, СБАЛИПБ “Проф. Ив. Киров”

РЕЗУЛТАТИ:

В литературата все повече се дискутира доколко генотиповете на HBV имат отношение към тежестта и изхода на заболяването при остър вирусен хепатит В. Това е възпалително заболяване на черния дроб, чиято клинична изява варира широко – от асимптоматични, аноктерични форми до развитие на фулминантен хепатит и остра чернодробна недостатъчност. Нашето проучване включва изследване на генотиповете на HBV при 23 - ма пациенти с остър вирусен хепатит В посредством INNO LiPA HBV DNA Genotyping assay. При изследваните пациенти заболяването протича в лека, среднотежка и тежка форма. Шестнадесет от тях са с генотип D, двама с генотип A, а при петима генотиповете са смесени (трима са с генотипове D+E, и по един D+F и D+A). Основната част от пациентите с преобладаващия генотип D оздравяват (13 души), а 3 стават хронични носители. Един от пациентите с генотип A оздравява, а един става хроничен носител. Двама от пациентите с генотип D+E оздравяват, а един остава хроничен носител. Пациентът с генотип D+A става хроничен носител, а при пациента с генотип D+F се наблюдава остра чернодробна недостатъчност и exitus letalis. При пациентите с генотип D могат да се наблюдават всички форми на протичане на инфекция като еволюцията е преобладаващо с оздравяване, но при малък процент от болните се наблюдава персистиране на HBsAg на 6-ия месец след хоспитализацията. При смесените генотипове може да се наблюдава както оздравяване, така също и хронифициране и по-рядко развитие на фулминантен хепатит.

Нашето проучване показва, че преобладаващият генотип при изследваните пациенти с остър вирусен хепатит В в България е D. Инфекцията с генотип D не повлиява хода на заболяването. Допускаме, че комбинацията от генотиповете може да има отношение към фулминантно протичане на HBV инфекцията и към тежестта на заболяването. Необходими са по нататъшни проучвания на по голям брой пациенти.

НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ:

- Страшимиров Д. Влияние на генотиповете на хепатитния В – вирус върху клиничното протичане, изхода и прогнозата при В – хепатит. Съвр. Медицина LVIII, 2007, № 2, 66 – 73.

*Научният отчет е приет със следните оценки по скалата на Съвета по медицинска наука: **ВИСОКА** - за извършената научноизследователска дейност; **ВИСОКА** - за приноса на получените резултати за оформяне на дисертационния труд; **ВИСОКА** - за приноса на реализираната разработка върху процеса на подготовката на докторанта.*

2.20. Договор № 13-Д/2007 г. на МУ – София

НАУЧНО НАПРАВЛЕНИЕ: Детска стоматология

ТЕМА НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ПРОЕКТ: Разработване на експертна компютърна програма за оценяване на оралното здраве на децата

ПЕРИОД НА ФИНАНСОВА ПОДДРЕПА: 2007 г.

ВОДЕЩ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ (ДОКТОРАНТ):

- Кремена Юриева Николова – Върлинкова, зачислена за редовен докторант със Заповед на Ректора № Р-288/24.03.2006 г.; Катедра по Детска дентална медицина, Факултет по Дентална медицина, МУ - София, бул. Св. Г. Софийски 1, 1431 София.

НАУЧЕН РЪКОВОДИТЕЛ НА ВОДЕЩИЯ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ (ДОКТОРАНТ):

- Доц. д-р Росица Илиева Кабакчиева, дм; Катедра по Детска дентална медицина, Факултет по Дентална медицина, МУ - София, бул. Св. Г. Софийски 1.

АДРЕС ЗА КОНТАКТИ НА ВОДЕЩИЯ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ (ДОКТОРАНТ): Катедра по Детска дентална медицина, Факултет по дентална медицина, МУ - София, бул. Св. Г. Софийски 1, ет. 6, каб. 611; тел.: +359 2 953 34 69

БАЗОВА ОРГАНИЗАЦИЯ ЗА ИЗПЪЛНЕНИЕ НА ПРОЕКТА: Катедра по Детска дентална медицина, Факултет по Дентална медицина, МУ – София

РЕЗУЛТАТИ:

Разработихме компютърна програма за оценка на оралното здраве на деца, чрез изчисляване на “Индекс за оценка на детско орално здраве” (ИОДОЗ). Създадената компютърна програма е написана с помощта на езика за програмиране Microsoft Visual C++ v. 8. За изчертаване на специалните елементи е използван графичния език Open Graphical Language. За ефективната работа на програмата е разработен специализиран формат на данните.

Създадената компютърна програма е първата модерна електронна система за оценяване на оралното здраве на децата в България. Софтуерът е високотехнологичен продукт, израз на сериозно научно търсене за най-пълно и компетентно събиране на анамнестична и клинична информация характеризираща оралното здраве на децата. Създадената програма подпомага вземането на клинични решения от клинициста, като не само документира оралния статус на пациента, но и идентифицира точните причини, поради които пациентът е загубил точки от компонентите характеризиращи оралното здраве чрез ИОДОЗ. По този начин програмата е в състояние да генерира лечебен план, съобразен с приоритетите. Чрез изчисляване на ИОДОЗ преди и след лечението програмата позволява да се документира всяка промяна в оралното здраве и по този начин да се оцени ефективността и ефикасността на оказаната дентална помощ.

НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ:

- Николова – Върлинкова К. *Дентална информатика. Приложение на компютрите в денталната медицина*. Съвременна стоматология. (под печат);
- Nikolova – Varlinkova K., Kabaktchieva R. *Oral health status assessment indicators in a child dental patient*. Journal of IMAB - Annual Proceeding (Scientific Papers), 2008, book 2, 61-66. Available at: www.journal-imab-bg.org

НАУЧНИ ПРОЯВИ:

- Николова – Върлинкова К., Кабакчиева Р. *Индикатори за оценка на оралния статус на дете – пациент*. Дни на медицинската наука. Научна сесия „Съвременни тенденции в профилактиката и лечението на оралните заболявания при деца и възрастни”. Пловдив, 30 октомври 2008, сб. рез., стр. 10.

Научният отчет е приет със следните оценки по скалата на Съвета по медицинска наука: **ОТЛИЧНА** - за извършената научноизследователска дейност; **ВИСОКА** - за приноса на получените резултати за оформяне на дисертационния труд; **ВИСОКА** - за приноса на реализираната разработка върху процеса на подготовката на докторанта.

II. Competitions “Young researcher’ 2006” and “Young researcher’ 2007”

1 Biomedical area

1.1. Contract No. 3-D/2007 – Medical University of Sofia

SCIENTIFIC DIRECTION IN ACCORDANCE WITH THE CLASSIFICATION ENCLOSED:
CNS. Neurosciences and Behavior

TITLE OF THE RESEARCH PROJECT: Effects of kyotorphin and D-kyotorphin on cold stress-induced analgesia

FINANCIAL SUPPORT PERIOD: 2007

LEADING SCIENTIST:

- Elena Borisova Dzambazova.

RESEARCH TEAM (Director of Studies):

- Assoc. Prof. Adriana Bocheva, MD, PhD.

ADDRESS OF THE LEADING SCIENTIST: Department of pathophysiology, Faculty of Medicine, Medical University, 1431 Sofia, Bulgaria

ORGANIZATION OF PROJECT IMPLEMENT: Medical University of Sofia

RESULTS (abstract):

Kyotorphin (Kyo) is a dipeptide neurotransmitter/neuromodulator. The highest levels were found in areas closely associated with the pain regulatory system. D-Kyotorphin (D-Kyo) is a synthetic analogue of Kyo, stable enzymatically in the brain. Both peptides bind to a specific receptor and induced Met-enkephalin release. According literature data Leu-Arg is a potent, pure synthetic antagonist of the kyotorphin receptor.

It is known that endogenous opioid peptides, released during stress, produce stress-induced analgesia (SIA). It can be resolved into an opioid, when it is antagonized by naloxone, but also a non-opioid component. Stress model, such as cold exposure can cause cold stress-induced analgesia (CSIA).

The aim of the present project was to examine the effects of Kyo and D-Kyo on 1 hour CSIA in rats and involvement of Leu-Arg in these effects.

The experiments were carried out on male Wistar rats (180-200g). Paw-pressure and hot-plate tests were used for measurement of analgesia after cold stress (CS) model (4°C for 1h).

Kyo, D-Kyo (both at a dose 1 mg/kg, i.p.) and Leu-Arg (1 mg/kg, i.p.) inhibited 1h CSIA. Naloxone (1mg/kg, i.p.) reduced significantly their effects, which suggest the involvement of the opioidergic system. Leu-Arg injected before peptides influenced in different way their effects.

SCIENTIFIC PUBLICATIONS:

- Djambazova E., Nocheva H., Bocheva A. *Effects of kyotorphin and D-kyotorphin on cold stress-induced analgesia in rats*. Coll. Symp. Ser., 9, 2007, 37-39;
- Dzambazova E., Bocheva A. *Is Leu-Arg influences the effects of kyotorphin and D-kyotorphin after two models of stress-induced analgesia?* Trakia Journal of Sciences, 2008 (in press).

SCIENTIFIC PRESENTATIONS:

- Djambazova E., Nocheva H., Bocheva A. *Effects of kyotorphin and D-kyotorphin on cold stress-induced analgesia in rats*. National Scientific Conference with International Participation Biologically Active Peptides X, Prague, Czech Republic, April 11 – 13, 2007;

- Dzambazova E., Nocheva H., Bocheva A. *Influence of Leu-Arg on nociceptive effects of Kyo and D-Kyo after cold stress*. Jubilee Scientific Conference 25 Years Medical Faculty, Stara Zagora, Bulgaria, September 27-29, 2007.

1.2. Contract No. 8-D/2007 – Medical University of Sofia

SCIENTIFIC DIRECTION: Molecular Biology and Genetics

TITLE OF THE RESEARCH PROJECT: Association study of CHEK2 variants I157T and 1100delC in colorectal and endometrial cancer patients from Bulgaria

FINANCIAL SUPPORT PERIOD: 2007

LEADING SCIENTIST: Darina Konstantinova

RESEARCH TEAM (Director of Studies): Prof. Vanyo Mitev, MD, PhD, DSc

ADDRESS OF THE LEADING SCIENTIST: 2 Zdrave Str., 1431 Sofia, Medical Faculty, Department of Chemistry and Biochemistry

ORGANIZATION OF PROJECT IMPLEMENT: Medical University – Sofia, Department of Chemistry and Biochemistry, Molecular Medicine Center

RESULTS (abstract):

In the Industrialized World, endometrial cancer (EC) is the most common malignancy of the female reproductive system and colorectal cancer (CC) is a leading cause of death. Similarly to other common diseases, gene variations are believed to be able to alter individual's predisposition towards developing the disease.

The CHEK2 gene encodes a tumor suppressor that takes part in various cell processes, among which: cell cycle regulation, DNA repair and apoptosis. The polymorphic variant Ile157Thr in exon 3 of the gene has been demonstrated to enhance the risk of several types of cancer (among which colorectal and breast) in North European populations and at the same time to reduce the risk for developing upper aerodigestive cancer.

We have genotyped 722 population controls and have established a population frequency of 2.53%.

To study the significance of CHEK2 I157T for EC, we have genotyped 268 EC patients and 449 female population controls. We found carriers of I157T more often among female controls than we did among patients (2.45% vs. 1.75%), but the difference was not statistically significant. Case-only analysis revealed that the variant is overrepresented in patients diagnosed at 75 or more years of age (9.09%, $p = 0.05$). Tumors of I157T carriers showed endometrioid, clear cell, and mucinous morphology, which suggested that the variant may not be restricted to a certain histotype of the disease.

This study is the first to explore the association between germline CHEK2 I157T and endometrial cancer. It suggests the need for further large scale evaluation of the role this variant plays in endometrial carcinogenesis.

We have also genotyped 299 CC patients. The polymorphism frequency among them (2.62%) did not differ from that of healthy controls (2.53%). Given the low population frequency of this polymorphism and the lack of association, we conclude that it is not relevant for risk estimation in Bulgarian population.

We have also performed a pilot study for the significance of 1100delC among CC patients and controls, but have not detected this mutation.

SCIENTIFIC PUBLICATIONS:

- Konstantinova D., et al. CHEK2 I157T and endometrial cancer. DNA Cell Biol., 2008, Oct. 6, Ahead of print.

SCIENTIFIC PRESENTATIONS:

- Konstantinova D, et al. CHEK2 is not associated with an increased risk of endometrial cancer in Bulgarian patients. European Journal of Cancer Supplements, vol. 6, No 9, July 2008.

1.3. Contract No. 15-D/2007 – Medical University of Sofia

SCIENTIFIC DIRECTION IN ACCORDANCE WITH THE CLASSIFICATION ENCLOSED:
Molecular Biology and Genetics

TITLE OF THE RESEARCH PROJECT: Molecular – genetical analysis of *SCN1A* gene and phenotype – genotype correlations in the patients with generalized epilepsy with febrile seizure plus (GEFS+)

FINANCIAL SUPPORT PERIOD: 2007

LEADING SCIENTIST: Iglia Todorova Yordanova

RESEARCH TEAM (Director of Studies): Prof. Ivo Marinov Kremensky, MD, DSc

ADDRESS OF THE LEADING SCIENTIST: National Genetic Laboratory, University Hospital of Obstetrics and Gynecology, 2 Zdrave Str., 1431 Sofia, Bulgaria

ORGANIZATION OF PROJECT IMPLEMENT: National Genetic Laboratory, University Hospital of Obstetrics and Gynecology, 2 Zdrave Str., 1431 Sofia, Bulgaria

RESULTS (abstract):

We performed a mutation analysis of *SCN1A* in 29 patients with GEFS+, 9 with SMEI and 32 with other types of infantile epilepsy. We identified 8 disease-causing mutations. Tree GEFS+ patients carried a missense mutation. The mutations Gly410Val and Arg859His were found in all affected member in the families. The mutation Phe218Leu was transmitted from the non-affected father to his two affected children with GEFS+. Two missense (p.Phe1707Ile and p.Leu1309Phe), and all truncating mutations (p.Ile1039delA, p.Ser1546delA, IVS17+2T → A) were found in SMEI patients, consistent with the severity of the epilepsy phenotype. The missense mutation Leu1309Phe was found in two affected brothers with SMEI&MAE belonging to a family with an epilepsy history. In our sample, a mutation was identified in 21% of patients with GEFS+ or SMEI, and none in the other epilepsy patients. This nicely illustrates that GEFS+ and SMEI are part of a continuous spectrum of fever associated epilepsy phenotypes caused by mutations in *SCN1A*. All mutations were absent from 60 control individuals and they had not been reported in the literature. This is the first large scale study of *SCN1A* gene analysis in Bulgarian epilepsy patients.

SCIENTIFIC PUBLICATIONS:

- Abstract title: “*Mutation analysis of the SCN1A gene and genotype-phenotype correlations in Bulgarian epilepsy patients*”. Published in European Journal of Human Genetics, vol. 16, Suppl. 2, p. 278.

SCIENTIFIC PRESENTATIONS:

- Yordanova I., et al. *Mutations analysis of the SCN1A gene in Bulgarian epilepsy patients*. ESF Research Conference on Rare Diseases, Sant Feliu de Guixols, Spain, (8.03–12.03.2008);
- Yordanova I., et al. *Mutation analysis of the SCN1A gene and genotype-phenotype correlations in Bulgarian epilepsy patients*. European Human Genetics Conference 2008, Barcelona, Spain (31.05-03.06.2008).

1.4. Contract No. 1-D/2006 – Medical University of Sofia

SCIENTIFIC DIRECTION IN ACCORDANCE WITH THE CLASSIFICATION ENCLOSED:
Biochemistry. Metabolism

TITLE OF THE RESEARCH PROJECT: HPLC determination of amino acids and polyamines levels in aqueous humor of patients with pseudoexfoliation syndrome and pseudoexfoliation glaucoma

FINANCIAL SUPPORT PERIOD: 2006

LEADING SCIENTIST:

- Lyudmila Vladimirova Mateva, PhD student.

RESEARCH TEAM (Director of Studies):

- Prof. Vanio Ivanov Mitev, MD, PhD, DSc.

ADDRESS OF THE LEADING SCIENTIST: MU, MF – Department of Chemistry and Biochemistry, 2 Zdrave Str., 1431 Sofia

ORGANIZATION OF PROJECT IMPLEMENT: MF-Department of Chemistry and Biochemistry, 2 Zdrave Str., 1431 Sofia

RESULTS:

Our purpose was to investigate amino acids concentration in aqueous humor of 25 patients with pseudoexfoliation syndrome (PES) and 11 controls. 10 of the patients with PES had secondary open angle glaucoma (PEG). All analyses are carried out after derivatization with *N*-(9-fluorenylmethoxycarbonyloxy) succinimide (Fmoc-OSu). Before derivatization samples were reduced using aqueous TCEP.HCl and then free thiol groups of cysteine and homocysteine were alkylated with acrylamide. Despite large inter-individual variations, we observed elevated asparagine, cysteine, homocysteine and significantly decreased leucine levels in the aqueous humor of the patients of both PES and PEG groups in comparison with control subjects. The amino acid (asparagine, cysteine, leucine and homocysteine) composition of aqueous humor in PES and PEG may help to understand patogenesis of the disease.

We observed elevated putrescine, spermine and decreased spermidine levels in the aqueous humor of the patients of both PES and PEG groups.

SCIENTIFIC PRESENTATIONS:

- Congress of the European Society of Ophthalmology, June 09-June 12, 2007, Vienna, Austria. *Free amino acid levels in aqueous humor of patients with pseudoexfoliation syndrome and pseudoexfoliation glaucoma*.

Summary

Purpose: To determine amino acids levels in aqueous humor of patients with pseudoexfoliation syndrome, with and without glaucoma, and to compare with control subjects.

Methods: Ten patients with pseudoexfoliation syndrome (PES), 10 patients with pseudoexfoliation glaucoma (PEG), and 11 patients with cataract as control group were enrolled in the study. All groups were matched by age, gender and concurrent diagnosis of systemic hypertension. Aqueous humor samples were collected from all patients during cataract surgery. Total levels of free amino acids (asparagine, glutamine, serine, aspartic acid, glutamic acid, threonine, cysteine, homocysteine, glycine, alanine, methionine, valine, phenylalanine, isoleucine, leucine, ornithine, and lysine) were measured by high-performance liquid chromatography.

Results: Different amounts of all investigated amino acids were detected in all groups, except of homocysteine which was not detected in the control group. Very low levels of this amino acid were found in both PES and PEG samples. Despite large inter-individual variations, we observed significantly elevated asparagine and cysteine levels in the aqueous humor of the patients of both PES and PEG groups ($P < 0.01$). Leucine level was about four times lower in PES and PEG groups ($P < 0.01$), compared to controls. The levels of other analyzed amino acids had no significant differences in aqueous humor of studied groups.

Conclusions: Leucine, asparagines, cysteine, and especially homocysteine may play a role in pseudoexfoliation syndrome and pseudoexfoliation glaucoma.

1.5. Contract No. 10-D/2006 – Medical University of Sofia

SCIENTIFIC DIRECTION IN ACCORDANCE WITH THE CLASSIFICATION ENCLOSED:
Kidneys and Urinary Tract

TITLE OF THE RESEARCH PROJECT: Participation of nitric oxide and renal nerves in the regulation of kidney function after unilateral nephrectomy in Wistar rats

FINANCIAL SUPPORT PERIOD: 2006

LEADING SCIENTIST:

- Tsveta Veselinova Ivanova.

RESEARCH TEAM (Director of Studies):

- Prof. Radoslav Alexandrov Girchev, MD, DSc.

ADDRESS OF THE LEADING SCIENTIST: Department of Physiology, Medical University, Sofia, 2 Zdrave Str., 1431 Sofia, Bulgaria

ORGANIZATION OF PROJECT IMPLEMENT: Haemodynamics and kidney' function Laboratory, Department of Physiology, Medical Faculty, Medical University – Sofia

RESULTS:

The role of nitric oxide (NO) and renal nerves on kidney excretory function was examined by inhibiting NO Synthase (NOS) using 10 mg/kg N^ω-nitro-L-arginine methyl ester (L-NAME) i.v. application.

Experiments were carried out on conscious Wistar rats with intact renal nerves, 8 days after bilateral renal denervation, 8 days after unilateral nephrectomy (UN) and 8 days after simultaneous unilateral nephrectomy and contralateral renal denervation.

NOSI increased urine flow rate, however, it decreased urine osmolality without influencing osmolyte excretion in unilaterally nephrectomized animals. It also caused a more intensive increase in sodium, chloride and calcium excretion in the UN group. The absence of renal nerves on the remnant kidney led to an enhancement in urine osmolality and phosphate excretion and to a decrement in sodium and magnesium excretion. Renal nerves influenced the regulation of plasma renin activity (PRA). After their removal PRA decreased. UN did not change PRA, however, NO participates in its maintenance.

The effects of NO are mediated by renal nerves both in intact and unilaterally nephrectomized Wistar rats. NO plays an essential role in the compensatory processes occurring in the kidney after UN. The role of NO in the maintenance of the electrolyte homeostasis is more pronounced after UN.

SCIENTIFIC PUBLICATIONS:

- Ivanova T., Markova P., Girchev R. *Changes in the Kidney Excretory Function and Plasma Renin Activity after Unilateral Nephrectomy and Nitric Oxide Synthase Inhibition*. Comptes rendus de l'Academie bulgare des Science, Vol. 60, No 2, 195-200, 2007;
- Ivanova T., Markova P., Girchev R. *Participation of Renal Nerves in the Regulation of Kidney Excretory Function Changed after Unilateral Nephrectomy*. Comptes rendus de l'Academie bulgare des Science, Vol. 60, No 3, 327-332, 2007;
- Ivanova T., Ilieva G., Tolekova A., Chakalov I. *Plasma renin activity after unilateral nephrectomy and nitric oxide synthase inhibition in rats*. Trakia Journal of Sciences - in press.

SCIENTIFIC PRESENTATIONS:

- Chakalov I., Ivanova T. *Blood pressure and renal excretory function after unilateral nephrectomy and nitric oxide synthase inhibition*. 29th International Scientific Medical Congress for Students and Young Doctors. Ohrid, Macedonia. 29 May – 1 June, 2006;
- Ivanova T., Chakalov I. *Blood pressure, calcium, magnesium and phosphate excretions after unilateral nephrectomy and NOSI*. 5th Medical Scientific Conference for Students and Young Doctors. Pleven, Bulgaria. 19th – 21st October, 2006;
- Ivanova T., Tolekova A., Ilieva G., Chakalov I. *Plasma renin activity after unilateral nephrectomy and nitric oxide synthase inhibition in rats*. First Scientific Conference for Students and PhD with International Participation. Stara Zagora, Bulgaria. 10-12 November 2006.

1.6. Contract No. 11-D/2007 – Medical University of Sofia

SCIENTIFIC DIRECTION IN ACCORDANCE WITH THE CLASSIFICATION ENCLOSED:
Kidneys and Urinary Tract

TITLE OF THE RESEARCH PROJECT: Participation of nitric oxide and renal nerves in the regulation of kidney function after unilateral nephrectomy in spontaneously hypertensive rats

FINANCIAL SUPPORT PERIOD: 2007

LEADING SCIENTIST:

- Tsveta Veselinova Ivanova.

RESEARCH TEAM (Director of Studies):

- Prof. Radoslav Alexandrov Girchev, MD, DSc.

ADDRESS OF THE LEADING SCIENTIST: Department of Physiology, Medical University – Sofia, 2 Zdrave Str., 1431 Sofia, Bulgaria

ORGANIZATION OF PROJECT IMPLEMENT: Haemodynamics and kidney' function Laboratory, Department of Physiology, Medical Faculty, Medical University – Sofia

RESULTS (abstract):

The participation of nitric oxide (NO) and renal nerves in the renal excretory function after unilateral nephrectomy was investigated by NO synthase inhibition (NOSI), through intravenous application of 10 mg/kg N^ω-nitro-L-arginine methyl ester (L-NAME).

The experiments were performed on conscious male spontaneously hypertensive rats (SHR) 8 days after sham operation, 8 days after bilateral renal denervation, 8 days after unilateral nephrectomy (UN) and 8 days after concomitant UN and contralateral renal denervation.

NOSI caused an increase of urine flow rate in all investigated groups. L-NAME lead to a more pronounced increase of sodium, chloride and calcium excretion in the sham-operated SHR compared to the rats that underwent UN. The absence of renal nerves of the remnant kidney resulted in increase of urine osmolality, calcium and phosphate excretion, however, it decreased urine flow rate. Renal nerves are not involved in the regulation of plasma renin activity. In SHR UN leads to a decrease in plasma renin activity, however, NO participates in its maintenance.

The effects of NO are partly mediated through renal nerves in intact and unilaterally nephrectomized SHR. The role of NO in unilaterally nephrectomized SHR is less pronounced in the maintenance of renal electrolyte homeostasis compared to sham-operated SHR.

SCIENTIFIC PUBLICATIONS:

- Ivanova T., Markova P., Girchev R. *Plasma rennin activity in spontaneously hypertensive rats: role of unilateral nephrectomy and renal nerves*. Comptes rendus de l'Academie bulgare des Science, Vol. 61, No 3, 401-406, 2008;
- Ivanova T., et al. *The role of renal nerves and renal mass reduction on calcium, magnesium and phosphate urinary excretion*. Acta Medica Bulgarica, Vol. XXXIV, No 2, 26-31, 2007;
- Ivanova T., Markova P., Girchev R. *Nitric Oxide in the Regulation of Blood Pressure and Urinary Sodium and Chloride Excretion after Unilateral Nephrectomy in Spontaneously Hypertensive Rats*. Comptes rendus de l'Academie bulgare des Science, Vol. 60, No 11, 1209-1214, 2007.

SCIENTIFIC PRESENTATIONS:

- Ivanova T., Chakalov I., Lutov G. *Renal magnesium and phosphate excretion in unilaterally nephrectomized spontaneously hypertensive rats after NO-synthase inhibition*. IX Национален Конгрес на Българското Дружество по Физиологични науки, 9 - 11 ноември 2007, Благоевград стр. 30;
- Ivanova T., Chakalov I. *Sodium and water excretion after unilateral nephrectomy in spontaneously hypertensive rats*. Юбилейна научна конференция, 27-29 Септември 2007, Стара Загора;
- Иванова Цв., Маркова П., Чакалов И. *Плазмена ренинова активност, водна и натриева екскреция след едностранна нефректомия у спонтанно-хипертензивни плъхове*. VIII Национален конгрес по клинична лаборатория, 20-22 Септември 2007, Боровец, стр. 86.

1.7. Contract No. 4-D/2007 – Medical University of Sofia

SCIENTIFIC DIRECTION IN ACCORDANCE WITH THE CLASSIFICATION ENCLOSED:
Infections. Microbiology

TITLE OF THE RESEARCH PROJECT: Dissemination of antimicrobial resistant strains *Streptococcus pneumoniae* – significant cause of community-acquired infections for 2006-2007 year; serotype distribution and identification of molecular mechanisms of erythromycin-resistant pneumococci

FINANCIAL SUPPORT PERIOD: 2007

LEADING SCIENTIST:

- Alexandra Sashova Alexandrova, molecular biologist.

RESEARCH TEAM (Director of Studies):

- Assoc. Prof. Lena Petrova Setchanova, MD, PhD.

ADDRESS OF THE LEADING SCIENTIST: 1431 Sofia, 2 Zdrave Str., Department of Microbiology, Medical Faculty

ORGANIZATION OF PROJECT IMPLEMENT: Medical Faculty, Medical University-Sofia, Department of Microbiology

RESULTS (abstract):

In the years 2006 – 2008 from four University Hospitals in Bulgaria were collected 321 clinical isolates *Streptococcus pneumoniae* – 33 samples from blood and cerebrospinal fluid (10.3%) and 288 miscellaneous respiratory samples (89.7%). They were studied to determine their susceptibility to antimicrobials by the means of MIC testing, the mechanisms of macrolide resistance, as well as their phenotypic and genotypic characteristics and serotype distribution. We observed higher infection rates of pneumococci (68.5%) in children populations.

The results of disk diffusion susceptibility testing were: 52% Penicillin-nonsusceptible pneumococci of all 321 pneumococci, Erythromycin resistance were found in 97 strains (30.2%) and 66 strains were Clindamycin resistant (20.6%). The multidrug resistant strains were 38.6%.

We determined the antimicrobial susceptibility of 186 clinical isolates by MIC testing: 46.8% were penicillin-nonsusceptible (28.5% penicillin-intermediate and 18.3% penicillin resistant strains). Erythromycin resistance was found in 30.1% of the isolates, 20.4% were Clindamycin resistant. The susceptibilities to other antimicrobials were: amoxicillin (95.7%), amoxicillin-clavulanic acid (95.7%), cefuroxime sodium (73.1%), cefotaxime (93%; all the rest 7% were intermediately resistant), chloramphenicol (89.2%), tetracycline (67.2%), ciprofloxacin (93%), trimethoprim-sulfamethoxazole (45.7%), rifampin (100%), and vancomycin (100%).

We examined the prevalence of erythromycin ribosome methylase macrolide resistance mechanism than macrolide efflux compared to isolates collected in 2001–2005. Among 97 erythromycin-resistant *S. pneumoniae* isolates, strains harbouring *erm*(B) genes (n = 64; 66%) were found to be predominant over strains with *mef*(A)/*mef*(E) genes (n = 27; 27.8%). Six isolates (6.2%) carried both *erm*(B) and *mef*(A)/*mef*(E) genes. In total 70 *erm*B-positive strains were associated with MLS phenotype, 27 were M-type isolates, carrying the *mef* gene.

In order to discriminate *mef*A and *mef*E genes, which encodes a drug efflux pump, was performed PCR-RFLP for 33 strains. All tested strains owned *mef*E gene.

The most commonly serotype (or serogroup) identified in the study were 19, 6 and 14 – (91%) of 55 erythromycin-resistant strains.

SCIENTIFIC PUBLICATIONS:

- Александрова А., Сечанова Л. *Молекулярно - биологични методи за епидемиологично типизиране и изследване на антибиотичната резистентност на Streptococcus pneumoniae*. (Под печат);
- Alexandrova A., et al. *Antimicrobial susceptibility and macrolide-resistance mechanisms among clinical isolates of Streptococcus pneumoniae in Bulgaria, 2006–2007*;
- XVIII European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID). Barcelona, Spain 19-22 April 2008 Volume 14, supplement No 7, [R2306].

SCIENTIFIC PRESENTATIONS:

- Александрова А. и др. *Антимикробна чувствителност и механизми на макролидна резистентност на клинични изолати Streptococcus pneumoniae: 2006 – 2007*;
- *Сборник научни трудове*. VI Национален Конгрес по Клинична Микробиология и Инфектология на Българската Асоциация на Микробиолозите. Пловдив, 3-6 Април 2008 г., стр. 193.

1.8. Contract No. 7-D/2007 – Medical University of Sofia

SCIENTIFIC DIRECTION IN ACCORDANCE WITH THE CLASSIFICATION ENCLOSED:
Pharmacology and Toxicology. BAS and Drugs

TITLE OF THE RESEARCH PROJECT: Effect of glucose and insulin on the hypothalamic regulation of experimental obesity

FINANCIAL SUPPORT PERIOD: 2007

LEADING SCIENTIST: Teodora Handjieva – Darlenska, MD

RESEARCH TEAM (Director of Studies): Prof. Nadka Boyadjieva, MD, PhD, DSc

ADDRESS OF THE LEADING SCIENTIST: 2 Zdrave Str., 1431 Sofia, Department of Pharmacology and toxicology, Medical Faculty, Medical University, Sofia, Bulgaria

ORGANIZATION OF PROJECT IMPLEMENT: Department of Pharmacology and toxicology, Medical Faculty, Medical University, Sofia, Bulgaria

RESULTS (abstract):

The experimental nutritional model of obesity plays an important role in the investigation of the relationship between the environmental and genetic factors in the development of obesity. This model leads to significant changes in the body weight, as well as in the metabolic parameters. The high-fat diet stimulates the lipogenesis and, thus the increase in the leptin synthesis from the adipose tissue. The increased body weight positively correlates with high serum leptin levels in experimental animals in comparison with the control group. Leptin, insulin and glucose are strong inhibitors of appetite and play an important role in the long-term regulation of energy homeostasis. The infusion of insulin and glucose in the third ventricle inhibits the hypothalamic expression of leptin. Moreover, this results into the inhibition of the anorectic effect of leptin.

SCIENTIFIC PUBLICATIONS:

- Handjieva-Darlenska T., Tahsev R., Bojilova A., Boyadjieva N. *Effect of insulin and glucose on hypothalamic and plasma leptin*. Cerrahphasa Medical Review.

2 Medico-clinical area

2.1. Contract No. 3-D/2006 – Medical University of Sofia

SCIENTIFIC DIRECTION IN ACCORDANCE WITH THE CLASSIFICATION ENCLOSED:
Skin. Surgery

TITLE OF THE RESEARCH PROJECT: Surgical treatment of Basal cell and Squamous cell carcinoma. Evaluation of minimal surgical margins of 3 mm after photodynamic diagnosis of the tumor borders

FINANCIAL SUPPORT PERIOD: 2006

LEADING SCIENTIST:

- Svetlana Stoyanova Kavaklieva, PhD student.

RESEARCH TEAM (Director of Studies):

- Prof. Nikolay Konstantinov Tsankov, MD, PhD, DSc.

ADDRESS OF THE LEADING SCIENTIST: Department of Dermatology and Venereology, 1 Georgy Sofiyski Str., 1431 Sofia

ORGANIZATION OF PROJECT IMPLEMENT: Medical Faculty, Department of Dermatology and Venereology, University Hospital 'Alexandrovska'

RESULTS:

The aim of this study was to evaluate the effectiveness of minimal surgical margins of 3 mm after photodynamic diagnosis of the tumor borders.

105 patients were enrolled in the trial. They underwent surgical excision of the tumor with 3 mm healthy tissue. 45 of them had photodynamic diagnosis prior to the operation. The resection margins of the tumors were histologically evaluated.

Of the 105 patients 56.2% were man (n=59) and 43.8% women (n=46) aged between 27 and 91 years, mean 69 years. In the group of patients with photodynamic diagnosis negative margins were found in 93.3% (n=42) patients and positive margins were detected in 6.7% (n=3). In the group without photodynamic diagnosis 91.7% (n=55) had negative histological margins and 8.3% (n=5) were found positive. The difference had no statistical significance – $p > 0.05$. Regarding the clinical variant of BCC only ulcerative one had positive histological margins following photodynamic diagnosis and the difference had statistical significance – $p < 0.05$.

In conclusion photodynamic diagnosis is not a safe method of determining the tumor margins only in the ulcerated non melanoma skin cancer. Further evaluation of the effectiveness of photodynamic diagnosis is needed. The study design requires excluding of ulcerated form of BCCs.

2.2. Contract No. 5-D/2007 – Medical University of Sofia

SCIENTIFIC DIRECTION IN ACCORDANCE WITH THE CLASSIFICATION ENCLOSED:
Skin. New Methods. Environment: General and Occupational Factors

TITLE OF THE RESEARCH PROJECT: Occupational allergic contact dermatitis to cosmetics. Clinical and experimental studies on the role of skin irritant threshold in the contact hypersensitivity

FINANCIAL SUPPORT PERIOD: 2007

LEADING SCIENTIST: Razvigor Borislavov Darlenski, MD

RESEARCH TEAM (Director of Studies): Professor Nikolai Tsankov, MD, PhD, DSc

ADDRESS OF THE LEADING SCIENTIST: 1 Georgi Sofiiski Blvd., 1431 Sofia

ORGANIZATION OF PROJECT IMPLEMENT: Department of Dermatology and Venereology, Faculty of Medicine, Medical University – Sofia

RESULTS (abstract):

Professional cosmeticians are at high risk for developing occupational allergic contact dermatitis. A key role in the allergic sensitization plays the epidermal barrier disruption by a variety of irritant substances in the occupational field.

Aim: The aim of the study is to assess the irritant threshold (the individual's susceptibility to irritants) and to look for correlation to the contact sensitization in professional cosmeticians.

Materials and methods: A 4-hour patch test with seven descending concentrations of the irritant sodium lauryl sulfate (SLS) was performed to determine the irritant threshold of the volunteers. 24 hours later, the lowest SLS concentration to which the individual reacted with erythema was defined as the irritant threshold. Instrumentally, the irritant reaction was assessed by measurement of transepidermal water loss (TEWL) of the tested skin sites. Contact sensitization pattern was achieved by routine patch testing procedure.

Results: Cosmeticians with positive allergic patch reaction have a significantly lower irritant threshold than the negative (patch tested) volunteers. A statistically significant difference was obtained in comparing TEWL values below and above the irritant threshold.

Conclusions: The results of the study contribute to the knowledge of the irritancy role in the pathogenesis of the allergic contact dermatitis. TEWL is a sensitive and reliable parameter in the objective evaluation of skin irritation in the irritant threshold assessment.

SCIENTIFIC PUBLICATIONS:

- Darlenski R., Vukov M., Tsankov N. *Irritant threshold and contact hypersensitivity in professional cosmeticians*. Journal of Clinical Medicine, 2009; 2- submitted.

SCIENTIFIC PRESENTATIONS:

- Darlenski R., Tsankov N. The role of irritant threshold in allergic sensitization amongst professional cosmeticians. XXVIII EAACI Congress (*Европейска академия по алергология и клинична имунология*), Варшава, Полша, 2009, 6-10 юни (submitted).

2.3. Contract No. 6-D/2006 – Medical University of Sofia

SCIENTIFIC DIRECTION IN ACCORDANCE WITH THE CLASSIFICATION ENCLOSED:
CNS. Neurosciences and Behavior

TITLE OF THE RESEARCH PROJECT: Involuntary commitment and discharge in psychiatry – risk assessment of dangerous behavior for mentally disordered patients

FINANCIAL SUPPORT PERIOD: 2006

LEADING SCIENTIST:

- Radoslav Alexandrov Borisov, MD, PhD thesis with written order of the Rector of Medical University – Sofia № P-1107/20.10.04, at Medical Faculty; Department of Psychiatry; Clinic of Forensic psychiatry and psychology; University Specialized Hospital for Active Treatment in

Neurology and Psychiatry “St. Naum”, BG, 1113 Sofia, Tzarigradsko shosse 4 km., 1 Ljuben Russev Str.

RESEARCH TEAM (Director of Studies):

- Assoc. Prof. Vladimir Todorov Velinov, MD, PhD, Medical Faculty, Department of Psychiatry, Clinic of Forensic psychiatry and psychology; University Specialized Hospital for Active Treatment in Neurology and Psychiatry “St. Naum”, BG, 1113 Sofia, Tzarigradsko shosse 4 km, 1 Ljuben Russev Str.

ADDRESS OF THE LEADING SCIENTIST: Clinic of Forensic psychiatry and psychology; University Specialized Hospital for Active Treatment in Neurology and Psychiatry “St. Naum”, BG, 1113 Sofia, Tzarigradsko shosse 4 km, 1 Ljuben Russev Str.; phone number: +359 2 970 22 75

ORGANIZATION OF PROJECT IMPLEMENT: Medical Faculty, Department of Psychiatry, Clinic of Forensic psychiatry and psychology, University Specialized Hospital for Active Treatment in Neurology and Psychiatry “St. Naum”, BG, 1113 Sofia, Tzarigradsko shosse 4 km, 1 Ljuben Russev Str.

RESULTS:

The results of this study unambiguously points that schizophrenia is the leading diagnosis (especially the forms with paratimia, paralogia, impulsivity, paranoia and imperative hallucinations) among patients committed on obligatory basis in psychiatry. Significantly important for these people are the previous history of dangerous behavior and the absence of treatment. Without underestimation of psychopathology and related changes in behavior, it seems that in people with equal diagnosis and similar characteristic of the illness, the main differences are social stability and support. They are the key elements that distinguished involuntary committed patients (according to the Health Law) from voluntary admitted ones. In some way social functioning is the expression of the entity of all factors that are a part of the bio-psycho-social model of the patient. It gives us a view about how particular illness reflects on particular patient (with his/her particular characteristics) in particular time of her/his life. Probably because of the absence of adequate social support system for mentally ill patients in Bulgaria, the family remains the most important and, in practice, the only one social supporting structure. If the family is “healthy” the prognosis for these patients is far better and the possibility for them to be involuntary committed is lower.

SCIENTIFIC PRESENTATIONS:

*With the results from this project the author participated in the International Congress of World Psychiatric Association – July 12-16, 2006 and participate with poster presentation on the 9th ECNP Regional Meeting, 27-29 April 2007 Sofia, Bulgaria.

- Borisov. R. *Risk assessment in psychiatry*. Word Psychiatric Association International Congress, Istanbul Turkey 15 July 2006, 133;
- Borisov. R., Kirilov G. *An open-label comparative efficacy study of clozapine and haloperidol in voluntary and compulsory hospitalised schizophrenic patients*. 9th ECNP Regional Meeting, Sofia, Bulgaria, 29 April 2007.

2.4. Contract No. 13-D/2006 – Medical University of Sofia

SCIENTIFIC DIRECTION IN ACCORDANCE WITH THE CLASSIFICATION ENCLOSED:
CNS. Neurosciences and Behavior. Biochemistry. Metabolism

TITLE OF THE RESEARCH PROJECT: Investigation of the plasma homocysteine in patients with Parkinson's disease, treated with L-dopa and in those treated with other medications

FINANCIAL SUPPORT PERIOD: 2006

LEADING SCIENTIST:

- Antoniya Todorova Todorova, MD.

RESEARCH TEAM (Director of Studies):

- Prof. Ivan Milanov, MD, PhD, DSc.

ADDRESS OF THE LEADING SCIENTIST: University Hospital of Neurology and Psychiatry "St. Naum"; Third Neurology Clinic, 1 Lyuben Russev Str., 1113 Sofia

ORGANIZATION OF PROJECT IMPLEMENT: University Hospital of Neurology and Psychiatry "St. Naum"; Third Neurology Clinic

RESULTS:

Hyperhomocysteinemia is a risk factor for vascular disease, cognitive disorders, and dementia. An elevated level of homocysteine is often found in patients with Parkinson's disease and this is related to L-dopa, which is the main medication used for treatment of the disease.

In this project, using high performance liquid chromatography, we studied the plasma homocysteine in three groups of patients with Parkinson's disease – in L-dopa naïve, in treated with L-dopa for 5 years, and in treated with L-dopa 10 or more years, as well as in a group of healthy controls. The investigated groups included total of 128 patients and 30 controls. As part of the study, some of the patients with high homocysteine concentration were treated with vitamin B12 and folic acid and their homocysteine level was measured once more.

Our research showed that the Parkinson's disease patients treated with L-dopa, especially in the beginning of the treatment, have plasma homocysteine higher than those of the healthy subjects and the non-treated patients. This increase is due to the L-dopa therapy as well as to the disease itself. Upon splitting of the patients into age groups there is homocysteine increase in all groups of patients over the age of 75.

There is no clearly expressed correlation between plasma homocysteine on one hand and duration of treatment and the daily L-dopa dose on the other. It was determined that the reception of high doses of folic acid and vitamin B12 decreases the homocysteine level and could prevent the development of vascular diseases, cognitive disorders, and dementia, related to hyperhomocysteinemia. This should be taken into account upon treatment of Parkinson's disease patients in order to prevent the increase of the plasma homocysteine and improve their quality of life.

SCIENTIFIC PRESENTATIONS:

- Todorova, A. *Hyperhomocysteinemia and Parkinson's disease*. Second Bulgarian-Serbian Neurological Meeting, Bansko, Bulgaria, June 9-11th, 2006

2.5. Contract No. 10-D/2007 – Medical University of Sofia

SCIENTIFIC DIRECTION IN ACCORDANCE WITH THE CLASSIFICATION ENCLOSED:
CNS. Neurosciences and Behaviour

TITLE OF THE RESEARCH PROJECT: Interference in postural control and mental task performance in vestibular patients with and without psychiatric abnormalities

FINANCIAL SUPPORT PERIOD: 2007

LEADING SCIENTIST: Spaska Olegova Georieva – Zhostova, Specialized Hospital for Active Treatment in Neurology and Psychiatry “St. Naum”

RESEARCH TEAM (Director of Studies): Prof. Ognian Ivanov Kolev, MD, DSc, Specialized Hospital for Active Treatment in Neurology and Psychiatry “St. Naum”

ADDRESS OF THE LEADING SCIENTIST: Medical Faculty, Department of Neurology, Specialized Hospital for Active Treatment in Neurology and Psychiatry “St. Naum”, 1113 Sofia, 1 Ljuben Russev; tel.: +359 2 970 21 42; E-mail: spacegeorgieva@abv.bg

ORGANIZATION OF PROJECT IMPLEMENT: Medical Faculty, Department in Neurology, Specialized Hospital for Active Treatment in Neurology and Psychiatry “St. Naum”, Section in Otonerology.

RESULTS (abstract):

The aim of this study was to determine the level of interference between mental task performance and postural control in vestibular sick patients with and without psychiatric abnormalities. In what way the emotions interfere with mental activity and postural control is this interference due to general capacity limitation, motor control interference, competition for spatial processing resources, or a combination of those.

Method: Postural stability was assessed in 30 patients with peripheral vestibular imbalance without psychiatric abnormalities and 30 patients with peripheral vestibular imbalance and psychiatric abnormalities, while they were standing with eyes closed on a stable and an unstable platform. Mental task performance was measured by reaction time and correct responses. Mental tasks were low and high load, spatial and non-spatial versions. Interference between postural control and mental task performance was assessed by comparing control levels of balancing and mental task performance with levels concurrently balancing and carrying out mental tasks.

Results: As the balancing task increased in difficulty, reaction times on low and high load tasks grew progressively longer and accuracy of both high load tasks declined in both groups, especially in the second one. In both groups postural sway was unaffected by the mental task performance.

Conclusions: It is unlikely that dual task interference between balancing and mental activity is due to competition for spatial processing resources, as levels of interference were similar in vestibular sick patients with and without psychiatric abnormalities, and were similar for spatial and non-spatial tasks. Moreover, the finding that accuracy declined on the high load tasks when balancing cannot be attributed to motor control interference, as no motor control processing is involved in maintaining accuracy of responses. Therefore, interference between mental activity and postural control can be attributed to general capacity limitations, and is hence proportional to the attention demands of both tasks.

SCIENTIFIC PUBLICATIONS: None

SCIENTIFIC PRESENTATIONS: None

2.6. Contract No. 14-D/2007 – Medical University of Sofia

SCIENTIFIC DIRECTION IN ACCORDANCE WITH THE CLASSIFICATION ENCLOSED:
Cerebrovascular System

TITLE OF THE RESEARCH PROJECT: Investigations of cerebral auto-regulation in patients with Parkinson's disease and its relationship with severity of disease and effect of treatment

FINANCIAL SUPPORT PERIOD: 2007

LEADING SCIENTIST: Stefka Georgieva Mantarova – Valkova, MD

RESEARCH TEAM (Director of Studies): Assoc. Prof. Irena Velcheva, MD, PhD

ADDRESS OF THE LEADING SCIENTIST: State University Hospital for neurology and Psychiatry "St. Naum", 1 L. Rusev Str., 1113 Sofia

ORGANIZATION OF PROJECT IMPLEMENT: State University Hospital for neurology and Psychiatry "St. Naum", 1 L. Rusev Str., 1113 Sofia

RESULTS (abstract):

The asymptomatic orthostatic hypotension is diagnosed in about 20% of the patients with Parkinson's disease. It is observed even in the early stages of the disease and its frequency increases with the increase of the duration and the severity of the disease. Additional unfavorable effect is caused by the treatment with antiparkinsonian drugs. The low values of the index of sympathovagal reactivity at rest and its weak increase during the performance of different autonomic tests confirms the neurogenic character of the orthostatic hypotension in the patients with Parkinson's disease.

In all patients the phase shift angle has positive mean values and no significant differences between the patients and the controls could be observed.

SCIENTIFIC PUBLICATIONS: NO

SCIENTIFIC PRESENTATIONS:

- Velcheva I., Dimitrov N., Mantarova S., et al. *Evaluation of the autonomic balance in some neurological diseases through analyzing the heart rate variability*. 5th scientific conference of the Atlanto- Euro- Mediterranean Academy, Sofia, December 13th, 2008.

2.7. Contract No. 4-D/2006 – Medical University of Sofia

SCIENTIFIC DIRECTION: Pregnancy and Fetal Development

TITLE OF THE RESEARCH PROJECT: The unbalanced vaginal ecosystem as a determining factor in development of ascending intrauterine infection and preterm delivery

FINANCIAL SUPPORT PERIOD: 2006

LEADING SCIENTIST:

- Anna Svetoslavova Maseva, MD.

RESEARCH TEAM (Director of Studies):

- Prof. Angel Nikolov Dimitrov, MD, DSc.

ADDRESS OF THE LEADING SCIENTIST: Sofia, 2 Zdrave Str., SBALAG "Maichin dom"

ORGANIZATION OF PROJECT IMPLEMENT: SBALAG "Maichin dom", Delivery Hall

RESULTS:

The accomplished study is a prospective one. It comprises a period of 1 year and 4 months. The object of the study is the preterm delivering patients. The aim of the study is to estimate the status of the

vaginal ecosystem: Lactobacillus colonization and pathogenic invasion and to look for their connection with the ascending intrauterine infection and preterm delivery.

There are 88 patients enrolled in the study group. All of them are preterm delivering, either with preserved (intact) amniotic membrane or preterm prematurely ruptured amniotic membrane. The control group consists of 51 pregnant women with no evidence of preterm delivery. They deliver by elective Caesarean section, with no signs of infection. The newborn in both groups were observed as well.

Vaginal secretion, amniotic fluid and serum from the mother and the newborn were examined in the course of the study. The following indicators of infection were examined: positive microbiological cultures elevated WBCs, C-reactive protein and cytokines. For the study group altogether a high percentage of indicators for intraamniotic infection were found: 32-33% compared to control group with 6.8%.

The status of vaginal ecosystem was characterized by the presence of Lactobacillus and its ability to produce hydrogen peroxide (H_2O_2) and by the diagnosed pathogenic agents. For the study group altogether a low rate of Lactobacillus colonization was presented – 20.5% compared to the control group with 100%. In 5 of 11 patients with isolated Lactobacillus colonization in the subgroup with intact amniotic membrane no production of H_2O_2 was established. In the subgroup with preterm prematurely ruptured membrane Lactobacillus colonization was found in 7 patients and in 2 of them no hydrogen peroxide production was present. In the 51 patients of the Lactobacillus positive control group there were 2 patients with no evidence of hydrogen peroxide production. These results determine the absence of vaginal Lactobacillus colonization as a predisposing factor for preterm delivery and appoint the hydrogen peroxide production as an important defensive mechanism for the maintenance of the balance in the vaginal ecosystem.

Concerning the vaginal colonization with Streptococci group B (GBS) the study did not find statistically significant difference between the study group and the control group, i.e. the GBS cannot be defined as causative agent of preterm delivery. The observed by our team case of β - haemolytic neonatal sepsis with lethal outcome proves their clinical and therapeutic importance.

The obtained results concerning vaginal colonization by genital mycoplasma also did not demonstrate statistically significant difference between the two groups, although there was more than double elevation in its rate for the preterm delivery group. We consider the diagnosed findings in all mycoplasma positive cases co-pathogens an important as well. Their presence probably accelerates the infective capacity of the genital mycoplasma.

SCIENTIFIC PUBLICATIONS:

- Dimitrov A., Masheva A., Shopova E., Stoykova V., Ruseva R., Nikolov A. *Listeria monocytogenes infection during pregnancy – contemporary aspects*. Obstetrics and gynecology, 2007; vol.46, 8:22-25;
- Masheva A., Shopova E., Dimitrov A., Nikolov A. *Participation of the genital mycoplasmas: ureaplasma urealyticum u mycoplasma hominis in the processes of preterm birth*. Obstetrics and gynecology, 2007; in press;
- Dimitrov A., Shopova E., Masheva A., Dukovski A., Nikolov A., Lazov I. *Impact of infection with listeria monocytogenes on the pregnancy*. Obstetrics and gynecology, 2007; in press.

SCIENTIFIC PRESENTATIONS:

- Masheva A., Shopova E., Dimitrov A., Nikolov A. *Participation of the genital mycoplasmas: ureaplasma urealyticum u mycoplasma hominis in the processes of preterm birth*. XI-th National congress of obstetrics and gynecology, Plovdiv, Bulgaria, October '07; Abstract book, page 29;

- Dimitrov A., Shopova E., Masseva A., Dukovski A., Nikolov A., Lazov I. *Impact of infection with listeria monocytogenes on the pregnancy*. XI-th National congress of obstetrics and gynecology, Plovdiv, Bulgaria, October`07; Abstract book, page 8.

2.8. Contract No. 8-D/2006 – Medical University of Sofia

SCIENTIFIC DIRECTION: Pregnancy and Fetal Development

TITLE OF THE RESEARCH PROJECT: Genital tract infections as a risk factor for preterm delivery

FINANCIAL SUPPORT PERIOD: 2006

LEADING SCIENTIST:

- Marina Lyubomirova Mihova, MD.

RESEARCH TEAM (Director of Studies):

- Prof. Stoimen Georgiev Ivanov, MD, DSc.

ADDRESS OF THE LEADING SCIENTIST: Maternity hospital “Majchin dom”, High risk pregnancy unit, 2 Zdrave Str., 1402 Sofia

ORGANIZATION OF PROJECT IMPLEMENT: Medical faculty at Medical University of Sofia, Department of Obstetrics and Gynecology, High Risk Pregnancy Unit

RESULTS:

88 pregnancies with no previous detectable risk factors were included in a retrospective study. 48 of the patients delivered at a term and the other 40 had delivered between 24 and 37 weeks of gestation. A vaginal swab for bacterial infections and a cervical swab for detection of Chlamydia trachomatis infection, using PCR, were performed in each case.

C. trachomatis was detected in 5% (2/40) of preterm deliveries and in 2.08% (1/48) of term deliveries. In a preterm delivery group bacterial vaginosis were isolated in 15% (6/40), Enterococcus spp. in 12.5% (5/40) and Group B Streptococcus in 12.5% (5/40) of the cases. In patients, delivered at term, bacterial vaginosis were proved in 6, 25% (3/48), Enterococcus spp. in 8.33% (4/48), Group B Streptococcus in 4.17% (2/48) patients. Significant differences between both groups were found in GBS and BV ($p < 0, 05$).

Although the C. trachomatis infection is not significantly higher in preterm delivery group, testing for C. trachomatis, using highly specific methods, along with vaginal swab are recommended as routine tests in pregnancy.

SCIENTIFIC PUBLICATIONS:

- Mihova M., et al. *Cervicovaginal infections during pregnancy as a risk factor for preterm delivery*.

SCIENTIFIC PRESENTATIONS:

- Mihova, M., et al. *Cervicovaginal infections during pregnancy as a risk factor for preterm delivery*. XI National Congress of Obstetrics and Gynecology, Plovdiv 11-14.10.2007.

2.9. Contract No. 11-D/2006 – Medical University of Sofia

SCIENTIFIC DIRECTION: Pregnancy and fetal development. Biochemistry. Metabolism

TITLE OF THE RESEARCH PROJECT: Evaluation of the predictive value of the PLGF, VEGF and sFlt-1 receptor of the development of preeclampsia between 18 and 24 weeks of gestation

FINANCIAL SUPPORT PERIOD: 2006

LEADING SCIENTIST:

- Veneta Radostinova Stoykova, MD.

RESEARCH TEAM (Director of Studies):

- Prof. Stoimen Ivanov, MD, PhD.

ADDRESS OF THE LEADING SCIENTIST: Medical University, Medical Faculty, Department of Obstetrics and Gynecology, University maternity hospital "Majchin dom", High Risk Pregnancy Clinic

ORGANIZATION OF PROJECT IMPLEMENT: Medical faculty at Medical university of Sofia, Department for obstetrics and Gynecology, High Risk Pregnancy Unit

RESULTS (abstract):

43 pregnant women at a mean age of 28.95 ± 4.88 years were enrolled in a prospective study between March 2006 and July 2007. All women were between 18 and 24 weeks of gestation. Uterine artery Doppler ultrasound was performed to all the patients. Serum PLGF and sFlt₁ levels were evaluated in fasting blood samples.

Twelve women (28.6%) had an adverse perinatal outcome. Of them 7 (16.6%) developed preeclampsia with or without IUGR. Three of them delivered before 34 weeks of gestation. There were 2 (4.7%) cases of isolated IUGR, 2 (4.7%) intrauterine deaths and 1 (2.4%) placental abruption. The mean PLGF and sFlt₁ levels of the 12 women with adverse perinatal outcome were 170.49 ± 109.84 pg/ml and 153.21 ± 133.21 pg/ml, while in all other patients they were 129.7 ± 112.48 pg/ml and 135.28 pg/ml ($p > 0.05$). In 14 (33.3%) of the patients the mean RI was higher than the 50th percentile for the corresponding gestational age (specificity 82%, 50%, 47% and 87% respectively). The calculated relative risk was 3.55. The addition of the PLGF and sFlt₁ levels did not improve the predictive value of the Doppler study alone.

In the literature there are a controversial data about the predictive value of the endothelial growth factors in the development of preeclampsia up to now. Our results also do not show any connection between the levels of these substances and the adverse perinatal outcome. We speculate that this could be mostly due to the quite small number of patients included in the trial. Our data support the hypothesis for the usefulness of the Doppler evaluation of the uterine arteries as a sufficient predictor of the perinatal outcome.

SCIENTIFIC PUBLICATIONS:

- Stoykova V., Ivanov S., Tzontcheva A. *Place of the Growth Factors in the development of preeclampsia*. Akusherstvo I Ginekologia, 2007, vol. 7.

SCIENTIFIC PRESENTATIONS:

- Stoykova V., Ivanov S., Mazneikova V., Dimitrova V., Karagiozova Z., Tzontcheva A. *Second trimester PLGF and sFlt₁ levels and uterine arteries RI values as predictors of perinatal outcome*. World Congress of Perinatal Medicine, Florence, Italy 9-13 Sept. 2007;
- Stoykova V., Ivanov S., Karagiozova Z., Dimitrova V., Tzontcheva A. *Second trimester growth factors levels and uterine arteries RI values as predictors of adverse perinatal outcome*. National Congress of Obstetrics and Gynecology Plovdiv, Bulgaria, 11-14 Oct. 2007.

2.10. Contract No. 16-D/2007 – Medical University of Sofia

SCIENTIFIC DIRECTION IN ACCORDANCE WITH THE CLASSIFICATION ENCLOSED:
Paediatrics

TITLE OF THE RESEARCH PROJECT: Evaluation of diagnostic importance of sputum investigation in children with chronic pulmonary diseases

FINANCIAL SUPPORT PERIOD: 2007

LEADING SCIENTIST:

- Guergana Petrova Stoyanova, MD.

RESEARCH TEAM (Director of Studies):

- Assoc. Prof. Penka Perenovska, MD, PhD.

ADDRESS OF THE LEADING SCIENTIST: UMHAT “Alexandrovska”, Pediatric Clinic, Medical University, Chair of Pediatrics, 1 G. Sofijski Blvd, 1431 Sofia, Bulgaria

ORGANIZATION OF PROJECT IMPLEMENT: Pediatric clinic, UMHAT “Alexandrovska”, Sofia, Chair of pediatrics, Medical University of Sofia

RESULTS (abstract):

Quality of life measurement parallel to examination of respiratory functions and detailed disease history is additional objective criterion, which ensures establishing of reference data for cell counts in sputum examination in children with chronic respiratory diseases.

Sputum cytology is atraumatic and easy to use method for observation, follow up, and therapy evaluation in children with chronic respiratory diseases.

The cell population that prevails in children with cystic fibrosis and bronchiectasis is consisted of neutrophils the most characteristic finding in patients with asthma is presence of eosinophils.

Colonization with *Ps.aeruginosa* is related with faster progression and significant down back in physical parameters.

The presence of genes for neuroaminidase is connected with severe clinical course and faster progression of the disease, regarding pulmonary involvement.

Self-evaluation of Quality of life in different chronic diseases varies significantly depending on the disease. This probably is due not only to the different physical impairing, but also to the social support and disease understanding, the effectiveness of the therapy and the prognosis.

SCIENTIFIC PUBLICATIONS:

- Petrova G., Perenovska P., Ulevinov V. *Local Immunity in Chronic Pulmonary Diseases in children*. Reprints from 13th International Congress of Immunology, 2007, pp 277-283;
- Petrova G., Shopova S. *Quality of life and psychologic problems in children with cystic fibrosis*. Medicinski pregled, 2007, 3:3-13;
- Petrova G., Perenovska P., Strateva T., Mitov I. *Cytology and microbiology investigation of sputum in children with chronic pulmonary disease*. Bulgarian med. journal 2008 (in press).

SCIENTIFIC PRESENTATIONS:

- Perenovska P., Petrova G., Ulevinov V. *Local Immunity in Chronic Pulmonary Diseases in children*. 13th International Congress of Immunology, Rio de Janeiro, Brazil, 21-25 Aug 2007;
- Petrova G., Perenovska P., Strateva T., Mitow I. *Sputum investigation in children with chronic pulmonary diseases*. World Asthma and COPD Forum, Dubai, UAE, 26-29 Apr 2008, p 46;
- Petrova G., Strateva T. *Dinamyc picture of microbiology findings in patients with cystic fibrosis*. IX National conference for GP and pediatricians with international participants, Sunny beach, Bulgaria 23-25 MAY 2008, p 47 (Poster award for actuality).

2.11. Contract No. 5-D/2006 – Medical University of Sofia

SCIENTIFIC DIRECTION IN ACCORDANCE WITH THE CLASSIFICATION ENCLOSED:
Cancer: Biology, Epidemiology, Therapy. Molecular Biology and Genetics. New Methods

TITLE OF THE RESEARCH PROJECT: Assessment of the intrinsic radiosensitivity of patients with cervical and endometrial cancer undergoing pelvic radiotherapy by radiation-induced micronuclei in peripheral blood lymphocytes

FINANCIAL SUPPORT PERIOD: 2006

LEADING SCIENTIST:

- Elitsa Petkova Encheva, MD, PhD student since November 18th, 2004, Medical University, Clinical center of Nuclear medicine and Radiotherapy, University Hospital “Tsaritsa Joanna”, Clinic of Oncotherapy, Department of Radiotherapy.

RESEARCH TEAM:

- Prof. Tatjana Dimitrova Hadjieva, MD, DSc, Head of the Department of Radiotherapy, University Hospital “Tsaritsa Joanna”, 1527 Sofia, 8 Bjalo more Str.

ORGANIZATION UNIT: Medical University, Clinical center of Nuclear medicine and Radiotherapy, University Hospital “Tsaritsa Joanna”, Clinic of Oncotherapy, Department of Radiotherapy, 1527 Sofia, 8 Bjalo more Str.

RESULTS (abstract):

The normal tissue morbidity after pelvic irradiation of cancer patients is still a major issue although many new technologies have been developed and implemented in the field of radiotherapy. A relatively simple and suitable method for routine use in the clinical practice is needed for preliminary assessment of the intrinsic radiosensitivity, aiming the prevention and treatment of severe side effects. The micronucleus assay determines the frequency of the radiation induced micronuclei in peripheral blood lymphocytes, which serves as an indicator of intrinsic radiosensitivity. The results of the micronucleus test used in a group of 40 patients (23 with cervical cancer and 17 with endometrial cancer) show that in 21/40 patients – 52.5% the induced frequency is over the control group mean frequency – 87.1 binucleated cells/1000. That responds to moderate radiosensitivity in 17 (53%) patients who experienced side effects grade 2 according to CTCAE v3.0. Summarized index for common clinical radiosensitivity was developed for final scoring. It is the highest-grade record for any side effect of the gastrointestinal, genitourinary systems and the skin. No excessive values were found among the induced patients micronucleus frequency over the mean value and 2 SD 129.7 (90.3 + 2 SD; SD – 19.7). We found a good correlation between the moderate values of the micronucleus test and clinical patient’s data. No normal tissue sequelae grade 3, 4 and 5 were observed. The present results confirm the validity and the applicability of the micronucleus test for evaluation of the early moderate and severe radiosensitivity

of patients with cervical and endometrial cancer. Since the late effects are the dose and treatment effectiveness limiting factors the patients follow up continues. This will expand the validation of the micronucleus test in the assessment of nonreversible late normal tissue injuries, which worsens the quality of life and sustain a major problem for the contemporary radiation oncology.

SCIENTIFIC PRESENTATIONS AND PUBLICATIONS:

Articles in preparation for publication in Bulgarian and foreign journals

2.12. Contract No. 7-D/2006 – Medical University of Sofia

SCIENTIFIC DIRECTION IN ACCORDANCE WITH THE CLASSIFICATION ENCLOSED:

Cancer: Biology, Epidemiology, and Therapy

TITLE OF THE RESEARCH PROJECT: Prognostic and predictive value of thymidylate synthase expression in patients with colorectal cancer

FINANCIAL SUPPORT PERIOD: 2006

LEADING SCIENTIST: Nikolay Nedyalkov Kolev

RESEARCH TEAM (Director of Studies): Assoc. Prof. Ludmila Tanova Tankova, MD, PhD, Head of department, Clinic of Gastroenterology, University Hospital “Queen Giovanna”, 8 Byalo more Str., 1527 Sofia, Bulgaria

ADDRESS OF THE LEADING SCIENTIST: Clinic of Gastroenterology, University Hospital „Queen Giovanna”, 8 Byalo more Str., 1527 Sofia, Bulgaria. Mobile: +359 898 899 471; e-mail: kolev.dr@gmail.com

ORGANIZATION OF PROJECT IMPLEMENT: Medical University of Sofia, Clinical Center of Gastroenterology, Clinic of Gastroenterology

RESULTS (abstract):

An imunohistochemical assay of the thymidylate synthase (TS) expression in tumor tissue was performed in retrospective study of a group of 72 patients with colon cancer, 58 of them undergone adjuvant 5-FU based chemotherapy. Prognostic and predictive value of thymidylate synthase expression on overall survival and benefit of adjuvant chemotherapy were analyzed. The data showed presence of statistically significant prognostic value of thymidylate synthase expression in tumor cells on overall survival. High TS expression was associated with worse survival. There was a statistically insignificant correlation between TS expression and benefit of adjuvant chemotherapy in patients with advanced stages of colon cancer. The high TS expression in these patients was probably connected with a resistance to 5-FU based chemotherapy.

SCIENTIFIC PUBLICATIONS: Pending

SCIENTIFIC PRESENTATIONS: Pending

2.13. Contract No. 12 -D/2006 – Medical University of Sofia

SCIENTIFIC DIRECTION IN ACCORDANCE WITH THE CLASSIFICATION ENCLOSED:

Cardiovascular system. Molecular Biology and Genetics

TITLE OF THE RESEARCH PROJECT: 4G/5G polymorphism of PAI-1 gene and PI^{A1}/PI^{A2} polymorphism of the gene encoding IIIa subunit of the GP IIb/IIIa receptor in patients with myocardial infarction – a pilot case-control study in Bulgarian population

FINANCIAL SUPPORT PERIOD: 2006

LEADING SCIENTIST:

- Alexander Valerievitch Nossikoff, MD.

RESEARCH TEAM (Director of Studies):

- Assoc. Prof. Stefan Denchev, MD, PhD;
- Prof. Marta Baleva, MD, DSc.

ADDRESS OF THE LEADING SCIENTIST: 1 G. Sofiski Str., 1431 Sofia, Clinic of Cardiology, Tel.: +359 2 92 30 353

ORGANIZATION OF PROJECT IMPLEMENT: Department of Cardiology, MU – Sofia, Department of Clinical Immunology, MU – Sofia

RESULTS:

Aim: We performed a pilot case study to reveal the possible interaction between 4G/5G polymorphism of PAI-1 gene, PI^{A1}/PI^{A2} polymorphism of the gene encoding IIIa subunit of the GP IIb/IIIa receptor and myocardial infarction in Bulgarian population.

Materials and methods: A total of 94 patients and 120 sex and age-matched controls were genotyped. The statistical analysis was performed by χ^2 test.

Results: We found a trend (although not significant) for higher frequencies of 4G/4G genotype, 4G allele and PI^{A2}/PI^{A2} genotype in patients with MI.

Discussion and conclusions: We conclude that 4G/4G genotype, 4G allele and PIA2/PIA2 genotype might be transmissible risk factors for coronary thrombosis and MI in Bulgarian population. Larger studies are needed to confirm these promising but preliminary results.

SCIENTIFIC PRESENTATIONS:

- Nossikoff A. et al. *4G/5G polymorphism in the promoter region of the PAI-1 gene in patients with myocardial infarction in Bulgaria – a pilot case-control study*. 7th Balkan Meeting of Human Genetics, Poster Session, Scopie, FYROM, 31 August – 2 September, Balkan Journal of Medical Genetics, 2006, vol 3-4, p. 110. Available via web: <http://www.bjmg.edu.mk/record.asp?recordid=222> .

2.14. Contract No. 12-D/2007 – Medical University of Sofia

SCIENTIFIC DIRECTION IN ACCORDANCE WITH THE CLASSIFICATION ENCLOSED:
Cardiovascular System

TITLE OF THE RESEARCH PROJECT: Evaluation of coronary atherosclerosis using flow-mediated dilatation of the brachial artery and intima-media thickness of the common carotid artery

FINANCIAL SUPPORT PERIOD: 2007

LEADING SCIENTIST:

- Iana Ivaylova Simova, MD.

RESEARCH TEAM (Director of Studies):

- Assoc. Prof. Stefan Denchev, MD, PhD.

ADDRESS OF THE LEADING SCIENTIST: Clinic of Cardiology, University Hospital Alexandrovska, 1 Georgi Sofiiski Str., 1431 Sofia, Tel. +359 2 923 03 53

ORGANIZATION OF PROJECT IMPLEMENT: Medical University – Sofia, University Hospital Alexandrovska, Clinic of Cardiology

RESULTS (abstract):

We included 210 patients divided in 5 groups according to the degree of coronary artery disease (CAD) development. All patients had flow-mediated dilatation (FMD) and intima-media thickness (IMT) measured, 157 (74.8%) of the patients underwent coronary arteriography (CAG).

Patients with significant ($\geq 50\%$) stenosis of at least one epicardial coronary artery had lower FMD and higher IMT values compared to patients without significant CAD – FMD (%): 2.70 ± 2.69 versus 8.12 ± 5.09 , respectively, $p < 0.001$; IMT (mm): 0.878 ± 0.169 versus 0.761 ± 0.161 respectively, $p < 0.001$. There existed a weak negative correlation between the values of FMD and IMT (correlation coefficient: -0.255 , $p < 0.001$), which lost its statistical significance in subgroups and after controlling for the presence of significant CAD, number of diseased coronary arteries and percent coronary artery stenosis. Analyzing the ROC (receiver operator characteristics) curves we found that FMD values $\leq 4.4\%$ had 74% sensitivity, 73% specificity, positive predictive value (PPV) 89.2% and negative predictive value (NPV) 48.3%, and IMT values $\geq 0.8\text{mm}$ showed sensitivity 71%, specificity 67%, PPV 86.6% and NPV 43.5% for the presence of significant CAD.

SCIENTIFIC PUBLICATIONS:

Submitted for publication:

- Simova I., Denchev S. *Vascular functional and structural impairment in patients with different degree of coronary artery disease development*. J Clin Ultrasound.

Accepted for publication:

- Simova I., Denchev S. *Flow-mediated dilatation and intima-media thickness of the carotid arteries in patients with different of coronary artery disease development*. Medinfo, 2008.

In press:

- Simova I., Nossikov A., Denchev S. *Interobserver and Intraobserver Variability of Flow-Mediated Vasodilatation of the Brachial Artery*. Echocardiography, 2007. (OnlineEarly Articles) doi: 10.1111/j.1540-8175.2007.00552.x.

SCIENTIFIC PRESENTATIONS:

- Simova I., et al. *Endothelial dysfunction in patients with different degrees of coronary artery stenosis with or without diabetes mellitus*. At the 7th International Congress on Coronary Artery Disease – from Prevention to Intervention, Venice, Italy, 7 – 10.10.2007; 66.

2.15. Contract No. 9-D/2006 – Medical University of Sofia

SCIENTIFIC DIRECTION IN ACCORDANCE WITH THE CLASSIFICATION ENCLOSED:

Endocrine glands

TITLE OF THE RESEARCH PROJECT: A comparative study, using two different approaches to investigate the aldosterone to renin ratio in the screening for primary aldosteronism among patients with hypertension and adrenal adenomas

FINANCIAL SUPPORT PERIOD: 2006

LEADING SCIENTIST:

- Joanna Matrozova, MD.

RESEARCH TEAM:

- Prof. Sabina Zacharieva, MD, DSc;
- Joanna Matrozova, MD.

ORGANIZATION UNIT: Medical University, Medical Faculty, Clinical center of Endocrinology “Akad. Ivan Penchev”, Sofia

RESULTS:

In the last decade PA was recognized as the most frequent form of endocrine hypertension, which comprises 5-15% of hypertensives. The aldosterone-to-renin ratio is considered as the appropriate current method for screening for PA. The aim of this study was to compare the aldosterone-to-renin ratio, measuring either plasma renin activity (PRA) or active renin (AR). We investigated 101 hypertensive patients (94 patients with essential hypertension (EH) and 7 patients with PA) and 20 control subjects. A large correlation between AR and PRA was found in the general group of patients with hypertension ($r = 0.942$, $p < 0, 001$), as well as in the groups of patients with EH ($r = 0.946$, $p < 0, 001$), with PA ($r = 0.945$, $p < 0, 001$) and in the group of healthy subjects ($r = 0.858$, $p < 0,001$). A large correlation between the aldosterone-to- PRA ratio and the aldosterone-to-AR ratio was found in the general group of patients with hypertension ($r = 0, 853$, $p < 0,001$), as well as in the groups of patients with EH ($r = 0.78$, $p < 0, 001$), with PA ($r = 0.951$, $p < 0, 001$) and in the group of healthy subjects ($r = 0.637$, $p < 0.001$). The results of our study confirm that both PRA and AR can be used in the measurement of the aldosterone-to-renin ratio, depending on the different needs and resources of each laboratory.

2.16. Contract No. 9-D/2007 – Medical University of Sofia

SCIENTIFIC DIRECTION IN ACCORDANCE WITH THE CLASSIFICATION ENCLOSED:
Endocrine Glands. Cardiovascular System

TITLE OF THE RESEARCH PROJECT: Oxidative stress in prediabetes – evaluation of the serum myeloperoxidase levels

FINANCIAL SUPPORT PERIOD: 2007

LEADING SCIENTIST:

- Nevena Iankova Chakarova, MD.

RESEARCH TEAM (Director of Studies):

- Assoc. Prof. Tzvetalina Ivanova Tankova, MD, PhD.

ADDRESS OF THE LEADING SCIENTIST: 1303 Sofia, 6 Damian Gruev Str., University Specialized Hospital for Active Treatment in Endocrinology “Akad. Ivan Penchev”, Department of Diabetology

ORGANIZATION OF PROJECT IMPLEMENT: Medical Faculty, Clinical Center of Endocrinology, University Specialized Hospital for Active Treatment in Endocrinology “Acad. Ivan Penchev”, Department of Diabetology

RESULTS (abstract):

Cardiovascular risk in different categories of glucose tolerance – normal glucose tolerance (NGT), newly diagnosed diabetes (D) and prediabetes – impaired fasting glucose (IFG) and impaired glucose tolerance (IGT), was studied in the research project. For the purpose an oral glucose tolerance test was performed with evaluation of fasting serum lipids and hsCRP as well as serum myeloperoxidase level at 0 min and 120 min during the test. Significantly higher levels of serum myeloperoxidase at both 0 min and 120 min were found in the group with diabetes as compared to the NGT and the IFG group while no significant difference in the level of the studied marker was established between the IGT and the diabetes group at both fasting and post load state. The most significant difference in the serum lipids between the different categories of glucose tolerance was in the level of the triglycerides, which was significantly elevated in the IGT and the diabetes group as compared to the NGT group while no such difference was found between the IFG and the NGT group. The only significant difference in the studied markers between the two groups with prediabetes – IFG and IGT, was in the level of the triglycerides, which was higher in IGT. No significant difference in the level of hsCRP was found between the groups.

SCIENTIFIC PUBLICATIONS:

- Chakarova N., Tankova T., Lazarova M. *Characteristics of the lipid profile in prediabetes – impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance*. Endocrinology 2008, vol. XII, 4, 203-210;
- Chakarova N., Tankova T., Atanasova I., et al. *Oxidative stress in prediabetes – evaluation of the serum myeloperoxidase*. Endocrinology 2008 – in press.

SCIENTIFIC PRESENTATIONS:

- Tankova T., Chakarova N., Atanasova I., et al. *Serum myeloperoxidase as a marker of oxidative stress in different categories of glucose tolerance*. 44th Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes, Rome, Italy 1-7 September 2008. Submitted for a poster presentation, acknowledgement receipt applied.

2.17. Contract No. 2-D/2007 – Medical University of Sofia

SCIENTIFIC DIRECTION IN ACCORDANCE WITH THE CLASSIFICATION ENCLOSED:
Endocrine glands

TITLE OF THE RESEARCH PROJECT: Prevalence of the metabolic syndrome and investigation of 8-iso-prostaglandin F2 alpha as a marker of oxidative stress in patients with primary aldosteronism and essential hypertension

FINANCIAL SUPPORT PERIOD: 2007

LEADING SCIENTIST: Joanna Matrozova, MD

RESEARCH TEAM (Director of Studies): Prof. Sabina Zacharieva, MD, DSc

ADDRESS OF THE LEADING SCIENTIST: 1303 Sofia, 6 Damian Gruev Str., Clinical Centre of Endocrinology “Akad. Ivan Pentchev”

ORGANIZATION OF PROJECT IMPLEMENT: Medical University, Medical Faculty, Clinical Center of Endocrinology “Akad. Ivan Penchev”, Sofia

RESULTS (abstract):

Background: Recently primary aldosteronism (PA) was found to be the most common form of endocrine hypertension, comprising 5-10% of all hypertensive patients. This increased prevalence justifies the exploration of cardiovascular risk factors like glucose and lipid metabolism disorders, the metabolic syndrome (MS) and markers of endothelial dysfunction like the soluble glycoprotein thrombomodulin.

Aim: The aim of the present study was to compare glucose and lipid metabolism parameters, the prevalence of the MS and the levels of thrombomodulin between patients with PA and with essential hypertension (EH).

Patients and methods: For the purpose of this study we investigated 34 patients with PA and 102 age- and sex- matched controls with EH.

Results: We did not find any significant difference in terms of fasting glucose levels, total and HDL-cholesterol, triglycerides, the prevalence of MS and the levels of thrombomodulin between patients with PA and EH.

Conclusion: Our results do not confirm impaired glucose and lipid metabolism or endothelial dysfunction in patients with PA compared to patients EH. Further studies, using more sensitive parameters like HOMA-index and IRI, are needed in order to clarify the possible causes for increased cardiovascular risk in PA.

SCIENTIFIC PUBLICATIONS:

- We are preparing a research paper on the data of this study.

SCIENTIFIC PRESENTATIONS:

A substantial part of our results was used in the elaboration of the following poster- presentation:

- Matrozova J., Steichen O., Kirilov G., Zacharieva S. *The prevalence of glucose and lipid metabolism disorders in primary aldosteronism and essential hypertension – a cross sectional study.* Hypertension 2008 Conference, Berlin, Germany, 13-19 June 2008. Journal of Hypertension 2008, Vol. 26 (suppl 1); S78

2.18. Contract No. 2-D/2006 – Medical University of Sofia

SCIENTIFIC DIRECTION IN ACCORDANCE WITH THE CLASSIFICATION ENCLOSED:
Pain. Anesthesiology and resuscitation

TITLE OF THE RESEARCH PROJECT: Objective methods for assessment of anesthetic depth: clinical practice and economical benefit. Patient comfort

FINANCIAL SUPPORT PERIOD: 2006

LEADING SCIENTIST:

- Tzvetan Nikolov Filipov, MD.

RESEARCH TEAM (Director of Studies):

- Prof. Ivan Dontchev Smilov, MD, PhD.

ADDRESS OF THE LEADING SCIENTIST: 6A, Oberbauer Yosif Str. 1164 Sofia

ORGANIZATION OF PROJECT IMPLEMENT: University Hospital of Obstetrics and Gynecology “Maichin dom”, Sofia

RESULTS:

The concept of the awareness during anesthesia has become popular in the last years, after numerous complaints and paid indemnities. This problem can determine long lasting psychological sequels on the person. The necessity of quantitative assessment of the depth of anesthesia arises, which is a very contradictory and challenging problem. With the appearance of the new pharmacological drug classes (mainly muscular blockers), it seems difficult to determine the anesthetic depth. Standard methods of assessing depth do not really appear authentic, and other methods are appearing based on the EEG and assessment of cortical activity (these are the bispectral analysis and evoked potentials).

In the present trial, we compare two groups of patients, undergoing elective gynaecologic surgery: anesthetic depth of the control group, assessed by the classic methods (Haemodynamics and clinical signs), and the other group, where auditory evoked potentials were used.

The two groups show similar demographic parameters; during the operation neurovegetative signs were monitored, Haemodynamics, breathing, and data from the neurological monitoring. At awakening we assess the time of eye-opening and the degree of regaining consciousness by the Aldrete & Kroulik scale. The patients in the two groups show haemodynamic stability while the operation is in progress without neuro-vegetative signs.

There is no statistical difference in the grade of reconvalescence, time of eyes opening, and anesthetic consumption. The variables with normal distribution were analyzed with t-Student test and the others – with nonparametric methods (Mann-Whitney). Normality of distribution is measured with the tests of Kolmogorov – Smirnov.

There is a difference in the grade of enjoying – two of the patients from the control group remember something unclear, but after questioning them, it is about a critical moment of the operation, related to a decrease of anaesthetic administration because of significant bleeding (in one case) and waiting for a patho-histology result (in the other case).

This has to bring us to think about the methods of assessment the anesthetic depth, and hope that they will be included in the every-day practice, mainly in the surgery at high risk of awareness. The place of evoked potentials in anaesthesia should be reassessed since in recent studies they provide information for the degree of hypnosis and the relation between anaesthesia – analgesia – antinociception, which is quite challenging for the modern anaesthesiologist.

SCIENTIFIC PRESENTATIONS:

Some of the results in this trial will be used for a presentation at the National Congress in Anesthesiology and Intensive Care, October 2007 in Nessebar.

2.19. Contract No. 1-D/2007 – Medical University of Sofia

SCIENTIFIC DIRECTION IN ACCORDANCE WITH THE CLASSIFICATION ENCLOSED:
Infections. Microbiology

TITLE OF THE RESEARCH PROJECT: HBV DNA Genotyping. Influence of the different HBV genotypes on the clinical course, outcome and prognosis in acute hepatitis B

FINANCIAL SUPPORT PERIOD: 2007

LEADING SCIENTIST:

- Dimitar Todorov Strashimirov, MD.

RESEARCH TEAM (Director of Studies):

- Assoc. Prof. Tatiana Petrova Tcherveniakova, MD, DSc.

ADDRESS OF THE LEADING SCIENTIST: 1431 Sofia, 17 Acad. Ivan Geshov Blvd.

ORGANIZATION OF PROJECT IMPLEMENT: Medical Faculty, Medical University Sofia, Department of Infectious Diseases, Parasitology and Tropical Medicine

RESULTS (abstract):

It is more and more discussed in literature whether different HBV DNA genotypes influence on the severity and the outcome of acute hepatitis B. This is a necroinflammatory process of the liver, which clinical course varies widely – from asymptomatic, anicteric forms to fulminant hepatitis with development of acute liver failure. Our study includes examination of the HBV DNA genotypes in 23 patients with acute hepatitis B using INNO LiPA HBV DNA Genotyping assay. According to the clinical course we grouped the patients into mild, moderate and severe form of the disease. 16 of the patients had genotype D, 2 – genotype A and 5 – mixed genotypes (3 – genotype D+E, 1 – genotype D+F, 1 – genotype D+A). The main part of the patients with the predominant genotype D recovered from the disease (13 patients) and 3 of them were HBsAg (+) 3 months after discharge from the hospital. One of the patients with genotype A recovered, and the other became chronic carrier. Two of the patients with genotype D+E recovered and one became chronic carrier. The patient with genotype D+A became chronic carrier and the patient with D+F genotype had extremely severe course of the disease with development of acute liver failure and ex. letalis. All possible forms of the clinical course of the infection could be observed in the genotype D patients and the evolution is predominantly with recovery, but in a small percent of the patients there is persistence of the HBsAg on the 6th month after fading of the clinical symptoms and discharge from the hospital. In the mixed genotypes there could be observed recovery, as well as chronification and rarely development of fulminant hepatitis.

Our study showed that the predominant genotype in the examined patients with acute viral hepatitis in Bulgaria is D. The monoinfection with genotype D does not influence the clinical course of the disease. We suppose that combination of genotypes could influence the fulminant course of the infection and the severity of the disease. In our view, further studies of a bigger number of patients are necessary.

SCIENTIFIC PUBLICATIONS:

- Strashimirov D. *Examination of the influence of the genotypes of acute hepatitis B on the clinical course, outcome and prognosis in acute hepatitis B.* Contemporary medicine LVIII, 2007, № 2, 66 – 73.

2.20. Contract No. 13-D/2007 – Medical University of Sofia

SCIENTIFIC DIRECTION IN ACCORDANCE WITH THE CLASSIFICATION ENCLOSED:
Pediatric Dentistry

TITLE OF THE RESEARCH PROJECT: Development of an expert computer programme for children's oral health status assessment

FINANCIAL SUPPORT PERIOD: 2007

LEADING SCIENTIST: Kremena Jurieva Nikolova – Varlinkova

RESEARCH TEAM (Director of Studies): Assoc. Prof. Rossitza Ilieva Kabaktchieva, MD, PhD

ADDRESS OF THE LEADING SCIENTIST: Department of Pediatric Dentistry, Faculty of Dental Medicine, Medical University – Sofia, 1 G. Sofyiski Blvd., 1431 Sofia, Bulgaria

ORGANIZATION OF PROJECT IMPLEMENT: Department of Pediatric Dentistry, Faculty of Dental Medicine, Medical University – Sofia

RESULTS (abstract):

We have created a computer programme for the evaluation of the children's oral health status by calculating of the so called “Index for Children's Oral Health Assessment” (ICOHA). The created computer programme has been written in the programme language Microsoft Visual C++ v. 8. The graphic language Open Graphical Language has been used for the drawing of the specific elements. A special data format has been created for the programme effectiveness.

The created computer programme is the first modern electronic system for assessment of children's oral health in Bulgaria. The software is a high-technology product, result of the profound scientific research for the most competent and complete gathering of health history and clinical data relevant to the children's oral health. The created programme supports the practitioner's process of clinical decision-making, not only by documenting patient's oral status, but also by identifying the particular reasons for lost points in the different components for oral health assessment through ICOHA. That is why the programme is capable of generating a treatment plan according to the previously established priorities. The programme also allows documenting every change in the oral health status by calculating ICOHA before and after treatment and in that way to evaluate the effectiveness and efficiency of the received dental care.

SCIENTIFIC PUBLICATIONS:

- Nikolova – Varlinkova K. Dental informatics. *The application of computers in dental medicine*. Contemporary dental medicine (in press).
- Nikolova – Varlinkova K., Kabaktchieva R. *Oral health status assessment indicators in a child dental patient*. Journal of IMAB - Annual Proceeding (Scientific Papers), 2008, book 2, 61-66. Available at: www.journal-imab-bg.org

SCIENTIFIC PRESENTATIONS:

- Nikolova – Varlinkova K., Kabaktchieva R. *Oral health status assessment indicators in a child dental patient*. *Days of medical science*. Scientific session “Contemporary trends in prevention and treatment of oral diseases in children and adults”, Plovdiv, 30 October 2008, abstr. p. 10.

А

Атанасова Ганка
Андреева Албена
Авджиева Даниела
Алексеев Алексей
Апостолова Маргарита
Атанасов Васил
Антонова Искра
Андреева Ани
Атанасова Теодора
Арпаджан – Ганева Соня
Атанасова Петя
Андонова Любена
Алексиева Светла
Алайков Цветан
Алайков Цветан
Алексиева Светла
Атанасова Иванка
Алексеев Алексей
Александрова Александра

Б

Бочева Адриана
Белчева Олга
Бучева Анелия
Бечева Елица
Белчева Олга
Боянова Людмила
Бойчева Диляна
Бончев Панайот
Бояджиева Надка
Балева Марта
Балтаджиева Даниела
Балева Марта
Борисова Илияна
Батова Румяна
Белчева Мариета
Божинова Кристина
Борисова Илияна
Балканска – Георгиева Полина
Бонев Бойко
Бочева Адриана
Бояджиева Надка
Борисов Радослав

В

Власковска Милка
Въжарова Радослава
ВлаховаАлександрина
Ватев Илия
Велев Валери
Василиева Владимира
Вучидолова Веселина
Весела Узунова
Василев Николай
Варадинова Мирослава
Визев Красимир
Вутова Каменна
Воденичаров Цекомир
Велинов Владимир
Велчева Ирена

Г

Георгиева Биляна
Гълъбов Ангел
Георгиева Людмила
Гергова Райна
Гергова Галина
Георгиев Тодор
Гевренова Ренета
Генчева Галина
Гатева Павлина
Георгиев Георги
Георгиев Силви
Гюрова Снежана
Грънчарова Наталия
Георгиева Женья
Георгиев Тодор
Гърчев Радослав
Георгиева – Жостова Спаска

Д

Джамбазова Елена
Диков Тихомир
Делимитрева Стефка
Дамянова Вера
Димова Иванка
Добревска Галина
Дончев Васил
Димова Мариана

Дюлгерова Елена
Димитров Димитър
Доспатлиев Николай
Дочева – Дренска Диана
Делева София
Джераси Регина
Димитрова Силвия
Дамянов Никола
Джамбазова Елена
Дърленски Развигор
Димитров Ангел
Денчев Стефан

Е
Енчева Елица

Ж
Живкова Ралица
Желева – Димитрова Димитрина
Желев Явор
Живкова Нина

З
Златева Геновева
Захариева Боряна
Захариев Захари
Захариева Сабина

И
Исаева Антония
Иванова – Бовянска Николина
Иванова Невяна
Иванова Мина
Иванова Петя
Иван Чакалов
Иванова Добринка
Ишкетиев Николай
Иванов Иван
Иванов Любомир
Иванова Соня
Иванова Милена
Иванова Радина
Иванова Милена
Иванова Ралица
Иванова Анна-Мария

Иванова Радина
Иванов Иван
Иванова Цвета
Иванов Стоимен

Й
Йонков Атанас
Йосифова Аделина
Йорданов Даниел
Йонкова Илиана
Йорданова Иглика
Йосифов Деян
Йолов Цветко
Йорданова Иглика

К
Календерова Силвия
Койчев Иван
Краевски Павел
Кадииска Таня
Кънева Радка
Кременски Иво
Константинова Дарина
Кьолеян Емма
Костянев Томислав
Китанов Герасим
Крънжалова Станислава
Кръстева Илина
Константинов Спиро
Караиванова Маргарита
Кънчева Анелия
Кметска – Шотекова Ксения
Корсун Нели
Кълвачев Златко
Ковачева Русанка
Кръстев Захарий
Кънева Радка
Константинов Спиро
Каменов Здравко
Кръстева Ася
Кирилова Анелия
Куманов Филип
Ковачева Русанка
Корсун Нели
Кълвачев Златко

Корсун Нели
Кълвачев Николай
Караяшева Добриня
Косекова Ганка
Константинова Дарина
Кременски Иво
Каваклиева Светлана
Колев Огнян
Колев Николай
Кабакчиева Росица

Л

Лозанов Валентин
Ланджов Бойчо
Лукова Михаела
Ламбев Иван
Лилия Софиянска
Ламбов Николай
Лозанов Валентин

М

Митев Ваньо
Маркова Петя
Миткова Атанаска
Маринова Светлана
Миланова Вихра
Матева Людмила
Милева Милка
Митева Светла
Малинова Лина
Милев Милко
Маркова Бойка
Манова Маноела
Момеков Георги
Михайлова Виктория
Момекова Деница
Матева Людмила
Малджанска Биляна
Мехрабиан Шима
Миленкова Мария
Михайлова Виолета
Мартинова Фани
Митова – Тихолова Майда
Младенова Зорница
Мангърров Атанас

Михайлова Снежина
Михайлова Анастасия
Матева Людмила
Милчева Бойка
Митова – Тихолова Майда
Младенова Зорница
Мангърров Атанас
Митова Маргарита
Младенова Силвия
Матева Людмила
Миланов Иван
Мантарова – Вълкова Стефка
Мъсева Анна
Михова Марина
Матрозова Йоанна

Н

Нейчев Владимир
Николова Екатерина
Нашар Милка
Николов Момчил
Николов Ангел
Недялков Параскев
Нинов Стефан
Николай Василев
Нинов Стефан
Николов Румен
Несторова Мадлен
Николова Милена
Наумова Елисавета
Николовски Михаил
Начев Емил
Носиков Александър
Николова – Върлинкова Кремена

О

Овчаров Владимир
Обрешкова Данка

П

Пехливанова Даниела
Попов Еленко
Пъневска Мариана
Петров Стефан
Пенева Милена

Пейков Пламен
Петрова Генка
Пенчева Иванка
Петков Павлин
Пашева Евдокия
Папазова Диана
Попов Тодор
Петрова Мария
Петрова Ирен
Пенкова Калина
Петров Стефан
Попов Еленко
Пейчев Дончо
Панов Владимир
Петков Юрий
Петкова Светлозара
Пенева Милена
Петков Вихрен
Попов Николай
Попов Теодор
Петрова Нели
Переновска Пенка

Р

Радулова Марица
Рангелов Станислав
Райчева Маргарита
Рамшев Константин
Рамшева Зорка
Робева Ралица
Рашкова Мая

С

Стоянова – Митева Любка
Сурчева Славина
Симонска Мила
Стойнев Александър
Сурчев Николай
Славов Чавдар
Седлоев Теофил
Савов Алексей
Симеонова Лора
Славов Лазар
Симеонова Катерина
Сурчев Лъчезар

Спасова Зоя
Средкова Мария
Стратева Таня
Стоянова Гургана
Стаменова Мила
Славов Чавдар
Савов Алексей
Станева Мимоза
Спасов Бранимир
Стойнев Александър
Сарафова Анна
Смилов Иван
Георгиев Силви
Савова Захарина
Спасова – Сиджимова Добриана
Сечанова Лена
Стойкова Венета
Симова Яна
Страшимиров Димитър

Т

Търнев Ивайло
Тончева Драга
Тодорова Албена
Тодоров Тихомир
Тодорова Ралица
Тете – Николова Ширин
Тодорова Йордана
Трайков Лъчезар
Тачева Снежина
Тодорова Мария
Томов Божидар
Тодорова Мария
Танкова Цветалина
Тихолова – Митова Майда
Тонева Нина
Терзииванов Димитър
Тодорова Антония
Танкова Людмила

У

Узунова Ивайла
Узунова – Райкова Весела
Узунова Йорданка

Ф

Фердинандов Дилян
Файтонджиева Надя
Филипов Цветан

Х

Христов Крум
Христова Светлана
Хаджидекова Валерия
Христова Росица
Хаджиева Татьяна
Ходжаджик Джансаран
Хараламбиева Яна
Ханджиева Теодора
Хаджиева Татьяна

Ц

Цветкова Румяна
Цекова Даниела
Цветанска Анелия
Цанков Николай

Ч

Чапръзов Цветан
Черникова Силвия
Чакърова Невена
Чипева Росица
Чаръкчиев Димитър
Чакърова Людмила
Червенякова Татьяна

Ш

Шима Мехрабиан
Шигарминова Росица
Шинков Александър

Я

Янев Николай
Янкова Людмила
Янкова Вилиана
Якимова Красимира
Янчев Иларион
Янева Мария
Янева Нина