



МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ - СОФИЯ
MEDICAL UNIVERSITY - SOFIA

СБОРНИК

Резюмета на изследователски проекти 2008-2009

Бюджетно финансирани проекти на медицински
научни изследвания

Медицински Университет – София

Отдел “Наука”

Научни резултати от изследователски проекти, финансирани от Медицински Университет - София по реда на Наредба № 9/08.08.2003 за условията и реда за разпределение и разходване на средства, отпускани целево от държавния бюджет за присъщата на висшите училища научна или художествено – творческа дейност.

(обн., ДВ, бр. 73 от 2003 г.; изм., бр. 16 от 2008 г.)

Данните, представени от изследователските екипи, към датата на отчитане на договора, се публикуват редактирани
Технически редактор: д-р И. Николова

Оценяващи звена – Съвет по медицинска наука (СМН) към Академичния съвет на МУ – София и Комисия по етика на научните изследвания към Медицински Университет – София (КЕНИМУС).

Състав на СМН

Председател:

1. Проф. Генка Иванова Петрова – Ташкова, дфн – Заместник-Ректор по научната дейност на МУ – София.

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 Лидия Георгиева Катрова - ФДМ, катедра “Обществено дентално здраве”.
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, токсикология, фармакотерапия”
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. Проф. д-р Златко Николов Кълвачев - ВМА
16. Доц. д-р Дора Николова Попова - ВМА
17. д-р Андрей Венциславов Киров – редовен докторант в МФ, катедра “Медицинска химия и биохимия”

Състав на КЕНИМУС***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.

Секретар:

2. д-р Гинка Боянова Бекярова, дм, Ректорат, отдел “Наука”

Членове:

3. Чл. кор. Проф. д-р Мила Власковска – МФ, катедра “Фармакология и токсикология”

4. Проф. д-р Камен Николаев Цачев, МФ, катедра по “Клинична лаборатория и клинична имунология”

5. Проф. д-р Ангелина Илиева Киселова, ФДМ, катедра по “Лицево-челюстна рентгенология и орална диагностика”

6. Доц. д-р Христо Желев Желев, МФ, катедра по “Педиатрия”

7. Проф. Илиана Илиева Йонкова, ФФ, катедра по “Фармакогнозия и ботаника”

8. Гл.ас. Радка Петрова 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

СЪДЪРЖАНИЕ

МЕДИКО-БИОЛОГИЧНА ОБЛАСТ.....	31
Договор № 17/2008 Влияние на генетичните варианти в ABCA4 гена върху развитие на свързаната с възрастта дегенерация на макулата (ARMD) и оценка на риска от заболяването в българската популация.....	31
Договор № 11/2008 г. Участие на проксималните ретинални неврони в генезата на електроретинограмата.....	32
Договор № 21/2008 г. Имунцитохимично изследване на глутаматните NMDA рецептори в ретината на нисши гръбначни.....	33
Договор № 22/2008 г. Изясняване на взаимодействията между Протеин киназа D1/PKC ζ и ERK1/2 в регулиране процесът на пролиферация в човешки епидермални кератиноцити.....	34
Договор № 35/2008 г. Изследване на функционалното взаимодействие на Rac1 с автокринния растежен фактор HB-EGF и с транскрипционния фактор c-Myc в контекста на физиологичната регулация на човешки кератиноцити.....	35
Договор № 1/2008 г. Изследване на специфичните ефекти предизвикани от потискането на трансляцията на SKa и SK2 α' върху пролиферативния статус и MAPK семейството на нормални човешки кожни кератиноцити.....	35
Договор № 44/2008 г. Изследване на специфичната активност на у-секретазни инхибитори за продукцията на β -Амилоид.....	36
Договор № 9/2008 г. Влияние на кофеина върху модел на депресия чрез хронично прилагане на различни стресогени у мишки.....	37
Договор № 39/2008 г. Гръбначномозъчната глия и невропатичната алодиния и хипералгезия при стрептозотоцин-индуциран диабет у плъхове.....	39
Договор № 19/2008 г. Сравнително изследване за промените в показателите за оксидативен стрес в хипоталамус, хипокамп, кортекс и кръвна плазма на плъх в условия на нарушен денонощен ритъм бодърстване/сън (инсомния)с или без хронично алкохолно повлияванеК корелация с депресивна симптоматика и повлияване с витамин Е.....	40

Договор № 32/2008 г. Проучване денонощната динамика на мозъчната свръхвъзбудимост при каинатен модел на епилепсия на темпоралния лоб у нормотензивни и спонтанно хипертензивни плъхове.....	42
Договор № 40/2008 г. Роля на половите стероидни хормони (17 β -estradiol и testosterone) и пола върху аналгетичния ефект на невротропни средства при модели на невропатична алодиния и възпалителна хипералгезия	43
Договор № 38/2008 г. Сравнително хистохимично и магнитно-резонансно изследване на дегенеративните заболявания на междупрешленовите дискове при човек.....	45
Договор № 16/2008 г. In silico идентифициране на имуногени с паразитен и гъбичен произход	46
Договор № 45/2008 г. Експресионен профил на факторите на имунния отговор при пациенти с бронхиална астма	47
Договор № 36/2008 г. Определяне значението на мутационния анализ на гена за бета-катенин (CTNNB1) при пациенти с ендометриален карцином	48
Договор № 26/2008 г. Проучване ролята на полиморфизмите в туморния некрозен фактор-алфа (TNF- α) за патологията на дерматомиозита в България	49
Договор № 23/2008 г. Въвеждане на молекулярно-биологичен днк метод за диагностика на хорвата на хътингтон в България.....	50
Договор № 15/2008 г. Анализ на големи геномни делеции, инсерции и пренареждания в MLH1 и MSH2 гените при български пациенти с колоректален карцином	51
Договор № 28/2008 г. Микроструктурни небалансирани геномни промени при пациенти с идиопатично умствено изоставане	52
Договор № 24/2008 г. MLPA анализ за откриване на големи делеции и дупликации в дистрофиновия ген. Скрининг при български пациенти с мускулна дистрофия тип Дюшен/Бекер.....	54
Договор № 14/2009 г. Честота и характер на мутациите в гена WT1 при пациенти със стероид-резистентен нефротичен синдром в България.....	55
Договор № 34/2008 г. Скринингов анализ на аминокиселини и полиамини в плазма и урина с цел ранна диагностика на Gyrate atrophy.....	56
Договор № 33/2008 г. Измерване на плазмените и уринарни нива на норметанефрин и метанефрин като високо чувствителен тест за детектиране на предиспозиция към феохромоцитомата при пациенти с болест на von Hippel–Lindau и MEN синдром.....	57

Споразумение № 5/2008 г. по Договор № 4/2007 г. Промени на цитоскелета на епителните клетки на стомашната лигавица в резултат на взаимодействието с <i>Helicobacter pylori</i>	57
Договор № 18/2008 г. Роля на невроналната азотен оксид синтаза в регулацията на плазмената ренинова активност и бъбречната екскреторна функция у спонтанно хипертензивни плъхове	58
Договор № 30/2008 г. Актуализиране, оптимизиране и разширяване на проучванията върху гените за вирулентност и профилите на резистентност на <i>Helicobacter pylori</i> у нас	60
Споразумение № 3/2008 г. по Договор № 22/2007 г. Проучване на рисковите фактори и високорисковите групи за антибактериална резистентност и вирулентност на <i>Helicobacter pylori</i> у нас	61
Договор № 20/2008 г. Синтез на нови кумаринови и хидантоинови производни с потенциална биологична активност	63
Договор № 31/2008 г. Културелно идентифициране на пародонтопатогените от субгингивалния биофилм в диагнозата и терапията на тежък пародонтит (таргетност на антимикробното лечение и микробиологичен контрол на ефективността на терапията)65	
Договор № 6/2008 г. Синтез, физикохимично и фармакологично изследване на нови платинови комплексни съединения с потенциална противотуморна активност	66
Договор № 7/2008 г. Синтез и физикохимично охарактеризиране на нови потенциални антитуморни агенти, производни на ароилхидразоните, и техни метални комплекси. Фармакологично изследване на новосинтезираните съединения	67
Договор № 4/2008 г. Фитохимично проучване на <i>Gypsophila trichotoma</i> Wend. (Caryophyllaceae).....	69
Договор № 46/2008 г. Фитохимичен потенциал на <i>Linum thracicum</i> ssp. <i>thracicum</i> за продукцията на флавоноиди и лигнани	70
Договор № 41/2008 г. Изолиране и идентифициране на бензофенони и други фенолни съединения от представители на род <i>Nuregicum</i> L. и <i>in vitro</i> проучвания за DPPH-радикал-свързваща и антиоксидантна активност	71
Договор № 3/2008 г. Антинеопластични (цитотоксични) ацилфлороглуциноли от български видове <i>Nuregicum</i> L. (Жълт кантарион) - биоактивно-направлявано изолиране, структурно определяне и фармакологично охарактеризиране	71
Договор № 5/2008 г. Проучване върху хепатотоксичността на субстрати, претърпяващи биоактивирание и възможности за повлияване, в изолирани хепатоцити от плъх.....	72

Договор № 25/2008 г. Синтез, изолиране и охарактеризиране на комплексни съединения на редкоземни елементи с производни на 4-хидроксикумарина с доказана анти-HIV-активност. Скриниране на новосинтезираните комплексни съединения в клетъчни култури	74
Договор № 37/2008 г. Промяна на SHBG и метаболити на тестостерона- DHEA при експериментална поликистоза на яйчник и връзка с инсулинова резистентност	75
Споразумение № 1/2009 г. по Договор № 21/2008 г. Имуноцитохимично изследване на глутаматните NMDA рецептори в ретината на нисши гръбначни	76
Договор № 25/2009 г. Участие на протеин киназа СК2 в регулацията на ODC/полиамини системата в автокринно диференциращи нормални човешки епидермални кератиноцити	77
Договор № 26/2009 г. Участие на протеин киназа СК2 в сигнално-трансдукционната регулация на кератиноцитната диференциация.....	78
Договор № 23/2009 г. Проучване денонощната динамика на депресивните състояния при каинатен модел на епилепсия на темпоралния лоб у нормотензивни и спонтанно хипертензивни плъхове	79
Договор № 3/2009 г. Връзка между синдром на обструктивна сънна апнея и депресивни симптоми	80
Договор № 9/2009 г. Фенотипна характеристика на изолатна популация.....	81
Договор № 15/2009 г. Ядрен матрикс и интермедиерни филаменти (NM-IF) в миши овоцити и кумулусни клетки.....	82
Договор № 57/2009 г. Изследване на връзката между полиморфизмите в <i>интерлевкин-10</i> гена (<i>IL-10</i>) и възникването на дерматомиозита в България	83
Договор № 54/2009 г. Анализ на големи геномни делеции, инсерции и пренареждания в <i>BRCA1</i> и <i>BRCA2</i> гените при български пациенти с наследствен карцином на гърдата ..	84
Договор № 32/2009 г. Молекулни характеристики на синдрома на „чуплива“ X-хромозома в България. Въвеждане и сравнение на двата диагностични подхода - класическият southern blot анализ и модерният PCR/MS-MLPA методи	85
Договор № 55/2009 г. Скрининг за небалансирани субмикроскопски аберации на субтеломерни и интерстициални хромозомни райони при пациенти с идиопатично умствено изоставане	87
Договор № 43/2009 г. Изследване на ролята на хепатоцитния нуклеарен фактор 1-бета (HNF1 β) за развитието на вродени аномалии на отделителната система.....	88
Договор № 33/2009 г. Молекулни характеристики на мъжки стерилитет в България	89

Договор № 52/2009 г. Изследване на кандидат гени в район на скаченост за фамилна парциална епилепсия.....	90
Договор № 44/2009 г. Определяне честотата на мутации в MSH6 гена между пациенти с ендометриален карцином чиито биопсични материали показват инактивиращи мутации в KRAS гена	91
Договор № 60/2009 г. Влияние на различно наситени мастни киселини върху структурната организация на мембранните рафт-домени	91
Договор № 24/2009 г. Изследване на съдържанието и произхода на хомоцистеин във вино и други ферментационни продукти	92
Договор № 17/2009 г. Приложение на уринарните L-DOPA, катехоламини и техните метаболити при диагностика на пациенти с Болест на Паркинсон.....	94
Договор № 14/2009 г. Микроструктурни геномни изменения при идиопатична азооспермия и олигоспермия в периферна кръв и еякулат– изследване чрез ДНК микрочипове.....	94
Договор № 11/2009 г. Проучване ролята на човешките полиомни вируси (BK и JC) при развитието на първични мозъчни тумори	95
Договор № 21/2009 г. Роля на азотния оксид, продуциран от невроналната азотен оксид синтаза в регулацията на бързите колебания на артериалното налягане и сърдечната честота у спонтанно-хипертензивни плъхове.....	97
Договор № 51/2009 г. Анализ на полиморфни варианти в кандидат гени, асоциирани с рак на простатата	98
Договор № 22/2009 г. Влияние на неселективно инхибиране на азотен оксид синтазата върху нивата на простагландин E ₂ и простагландин F ₂ - alpha в урина и плазма у спонтанно-хипертензивни плъхове	99
Договор № 20/2009 г. Молекулярно-генетични и биохимични проучвания върху неураминидазата и тип iii ефекторните протеини, продуцирани от клинично значими щамове <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	101
Договор № 8/2009 г. Проучване на нови фактори на вирулентност и еволюция на антибактериалната резистентност на <i>Helicobacter pylori</i> у нас	102
Договор № 18/2009 г. Микробиологична характеристика на клинично значими щамове <i>Haemophilus influenzae</i> причинители на обществено-придобити инфекции	104
Договор № 47/2009 г. Епидемиологично типирание и молекулярно-генетични проучвания на механизмите на резистентност и факторите на вирулентност при	

клинично-значими щамове <i>E.coli</i> и <i>K.pneumoniae</i> , продуциращи широкоспектърни бета-лактамази (ESBL) в три софийски болници.....	106
Договор № 12/2009 г. Синтез, хемометрично и фармакологично изследване на нови платинови и паладиеви комплекси с потенциална цитотоксична активност.....	107
Договор № 31/2009 г. Синтез и физикохимично охарактеризиране на нови потенциални цитостатици, производни на пиридоксал изоникотиноил хидразона (PIN) и салицилалдехид бензоил хидразона (SBH), и техни метални комплекси. Фармакологично изследване на новосинтезираните съединения	108
Договор № 2/2009 г. Биология на размножаване и семенно покълване на защитени лечебни растения от сем. Asteraceae (<i>Arnica montana</i> L. и <i>Leontopodium alpinum</i> Cass.) и сем. Caryophyllaceae (<i>Gypsophila trichotoma</i> Wend.)	109
Договор № 13/2009 г. Ефект на елицитори и трансформация чрез Ri-плазмид върху продукцията на биоактивни съединения с антиоксидантна и цитотоксична активност	110
МЕДИКО-КЛИНИЧНА ОБЛАСТ	112
Договор № 42/2008 г. Изследване на ефекта на мелатонин върху активността на глутатион пероксидазата при болни с епилепсия.....	112
Договор № 43/2008 г. Деперсонализационни / дереализационни находки и перцептивни характеристики при вестибуларно болни	113
Споразумение № 2/2008 г. по Договор № 4/2007 г. HLA генетичен полиморфизъм при болни с антифосфолипиден синдром	114
Договор № 2/2008 г. T- SPOT – ТВ метод за по-прецизна диагностика на туберкулозното заболяване и латентна туберкулозна инфекция	115
Договор № 47/2008 г. Имунохистохимични и генетични изследвания при невроендокринни белодробни тумори (типичен карциноид, атипичен карциноид, едроклетъчен невроендокринен карцином и дребноклетъчен карцином), съпоставяне с клинично-патологични показатели.....	116
Споразумение № 4/2008 г. по Договор № 20/2006 г. Оценка на сърдечно-съдовия риск при младежи с обезитет на възраст 17-20 г. въз основа на някои адипоцитокини, протромбогенни и проинфламаторни фактори.....	117
Договор № 27/2008 г. Адипонектин и инсулинова чувствителност при пациенти с феохромоцитом.....	118
Договор № 13/2008 г. Ендокринни проблеми при пациенти с хомозиготна форма на β таласемия.....	120

Договор № 48/2008 г. Сравнително проучване на качествата на LM-ProSeal и Laryngeal Tube Suction II за осигуряване на проходими дихателни пътища като алтернатива на трудната интубация	121
Договор № 29/2008 г. Проучване разпространението на <i>Chlamydia trachomatis</i> сред безсимптомни момичета и млади жени	123
Договор № 8/2008 г. Нива на IL-1 β и PgE ₂ в гингивата на пациенти с хроничен пародонтит преди и след терапия с нестероидни противовъзпалителни средства	124
Договор № 12/2008 г. Сравнително изследване на два вида ръчни стоманени и два вида ротационни никел-титанови пили върху стандартизирани изкуствени коренови канали с кръгло и неправилно сечение.....	126
Споразумение № 6/2008 г. по Договор № 5/2007 г. Изследване на орални биомаркери - Toll-Like рецептори (TLR2 и TLR4) и IgA-S, маркери за вроден орален и секреторен имунитет в детска възраст.....	127
Споразумение № 1/2008 г. по Договор № 48/2007 г. СЕМ сравнителна характеристика на дентина на временни и постоянни зъби. Промените на зъбните структури вследствие на деминерализация, депротейнизация и приложение на съвременните генерации адхезивни системи	129
Договор № 50/2009 г. Молекулярна диагностика на глухотата	131
Договор № 10/2009 г. Фамилно асоциативно изследване на неврокогнитивни нарушения и DISC1 ген при болни с биполарно афективно разстройство	132
Договор № 48/2009 г. Клинични и генетични маркери за ранна диагноза на Деменция с телца на Леви и деменция при болест на Паркинсон.....	133
Договор № 7/2009 г. NK клетки и антитела срещу фосфолипиди при нормална и патологично протекла бременност	135
Договор № 30/2009 г. Проучване на генетичния риск за възникване на нарушения във въглехидратния метаболизъм при бременни жени	136
Договор № 46/2009 г. Високорезолютивен геномен скрининг за небалансирани геномни изменения при деца с вродени малформации	136
Договор № 16/2009 г. Проучване на въглехидратния метаболизъм при бременни жени с риск за диабет.....	138
Договор № 27/2009 г. Секвенционен анализ за X-свързани мутации в гените <i>NLGN4</i> , <i>NLGN3</i> и <i>MECP2</i> при пациенти с аутизъм.....	139
Договор № 28/2009 г. Цялостно геномно скриниране за микрострукторни небалансирани хромозомни аберации при пациенти с аутизъм.....	140

Договор № 4/2009 г. Профил на слюнчения кортизол и оценка на оралната рискова среда при деца с различни заболявания и състояния влияещи на нивото на хормона (стрес, диабет, затлъстяване и др.)	141
Договор № 41/2009 г. Изследване на издишания азотен окис (NO) при деца с бронхиална астма	142
Договор № 59/2009 г. Плоскоклетъчен карцином на ларинкса и хипофаринкса. Генетични дефекти свързани с карциногенезата и биологичното поведение на тумора	143
Договор № 1/2009 г. Диагностична стойност на биомаркерите за сърдечно и бъбречно увреждане за прогресията и тежестта на сърдечната и бъбречна дисфункция в хода на кардиореналния синдром. Ехокардиографска оценка и съпоставка на резултатите	145
Договор № 56/2009 г. Сравнителен анализ на протективния ефект на „Фибрилиращото сърце” с конвенционалните методи за миокардна протекция в сърдечната хирургия ..	146
Договор № 38/2009 г. Въвеждане на нов метод за мултимодална образна диагностика при болни с бъбречно-каменна болест	147
Договор № 29/2009 г. Макропролактинемия: клинична значимост и диагностично-терапевтичен подход	148
Договор № 19/2009 г. Клинични, молекулярно-вирусологични и серологични проучвания на Кримска-Конго хеморагична треска (ККХТ) в България и оценка на атипичните ѝ форми	149
Договор № 35/2009 г. Сравнително проучване за разпространението на Chlamydia trachomatis сред полово активни мъже от клинични материали уретрален секрет и първа сутришна урина чрез полимеразно верижна реакция	151
Договор № 40/2009 г. Норовирусна инфекция в България – клинично и молекулярно-биологично изследване.....	152
Договор № 45/2009 г. Компютърната томография с конусовиден лъч (cone beam computed tomography) в измерванията на костната загуба при пародонтит и оценката на пародонталната регенерация.....	153
Договор № 6/2009 г. Апикално херметизиране на кореновите канали с помоща на адхезивни каналопълнежни средства	154
Договор № 39/2009 г. Сравнително изследване на влиянието на озона при едно- и двусеансовото лечение на периапикални лезии и лезии по оралната мукоза	155
Договор № 5/2009 г. Апикално изтласкване на дентинови отпилки, ириганти и бактерии при различни техники за обработка на инфектирани коренови канали и сравнителен	

анализ на обработената коренова повърхност чрез СВСТ (Cone Beam Computer Tomography)	157
Договор № 42/2009 г. Изследване на промените в слонката и рискът от развитието на зъбен кариес при астматици, лекувани с инхалаторни кортикостероиди	158
Договор № 37/2009 г. Създаване и апробиране на софтуерен продукт: ”Компютърна програма за избор и нареждане на изкуствени зъби на цели протези във фронталната равнина	159
МЕДИКО-СОЦИАЛНА ОБЛАСТ	161
Договор № 10/2008 г. Разработване и приложение на метода на сравняване чрез “златен стандарт” (бенчмаркинг) в болничния мениджмънт	161
Договор № 49/2009 г. Изработване на стандартни планове за сестрински грижи	162
Договор № 36/2009 г. Актуализиране с изчерпателни данни за 2007 – 2008 г. на Националния регистър на професионалната заболяемост. Проучване на трудово-медицинските характеристики на професионално-болните в Р България.....	164
Договор № 62/2009 г. Качество на живот на пациенти с мозъчен инсулт.....	166
Договор № 34/2009 г. Ролята на лекарствената форма за подобряване на съгласието на пациента с назначената му лекарствена терапия – комплайънс.....	168
МЕДИКО-БИОЛОГИЧНА ОБЛАСТ.....	171
Договор № 8-Д/2008 г. Въвеждане на нов метод на базата на мултиплексна хибридизация и последваща амплификация (MLPA) за откриване на големи делеции/дупликации в гени на X-хромозомата (MECP2, CDKL5, ARX, NTNG1), мутации в които водят до различни форми на X-свързано умствено изоставане.....	171
Договор № 24-Д/2008 г. Скрининг за точкови мутации в гена за коагулационен фактор VIII при български пациенти с хемофилия А	172
Договор № 3-Д/2008 г. Разработване на високочувствителен аналитичен метод за определяне на биотиоли в биологични течности	173
Договор № 15-Д/2008 г. Комбиниран експресионен анализ на гени, свързани с неопангиогенезата, при недребноклетъчен белодробен карцином	174
Договор № 9-Д/2008 г. Молекулярно типирание с пулсова електрофореза – pulse field gel electrophoresis (PFGE) на пеницилин нечувствителни и макролид резистентни клинични изолати на Streptococcus pneumoniae.....	175

Договор № 16-Д/2008 г. Биологично-водено фитохимично проучване на вида <i>Chenopodium foliosum</i> Aschers. (Chenopodiaceae). Изолиране и идентифициране на компоненти с антиоксидантна (радикал-свързваща) активност.....	177
Договор № 1-Д/2008 г. Определяне влиянието на грелин върху секретията на невропептид Y (NPY) и ролята на рецепторите за NPY (тип Y1 и Y5) в регулацията на грелин в хипоталамична култура при <i>in vitro</i> условия.....	177
Договор № 10-Д/2008 г. Сравнителни проучвания на ефектите на 17-β естрадиол и антоциани самостоятелно и в комбинация с флуоксетин върху експресия на BDNF и SERT в мозък на овариетомирани плъхове.....	179
Договор № 11-Д/2009 г. Проучване на KIR и HLA лигандния гене полиморфизъм при левкеми.....	180
Договор № 3-Д/2009 г. Комбиниран експресионен анализ на гени, свързани с метастазирането, при недребноклетъчен белодробен карцином.....	182
МЕДИКО-КЛИНИЧНА ОБЛАСТ	184
Договор № 14-Д/2008 г. Антителата срещу ацетилхолиновия рецептор при деца с миастения гравис като маркер за оценка на тежестта на заболяването и ефекта от терапията	184
Договор № 7-Д/2008 г. Капацитет на дементни пациенти с депресивни симптоми.....	185
Договор № 22-Д/2008 г. Разработване на база-данни от кранио-корпо-графските изследвания на клинично здрави доброволци	186
Договор № 23-Д/2008 г. Определяне на норми с краниокопрографски изследвания на равновесието	187
Договор № 21-Д/2008 г. Връзка между продължителността на съществуване на първичното епилептогенно огнище и вероятността от поява на вторично епилептогенно огнище. Латентен период между първичния увреждащ фактор и появата на хронични епилептични пристъпи	188
Договор № 29-Д/2008 г. Анти-анексин V и ANCA антитела и нарушения в апоптозата при болни с някои автоимунни заболявания	189
Договор № 4-Д/2008 г. Проучване промените на някои про- и антиинфламаторни цитокини и секреторен ИгА преди и след приложението на пробиотик при пациенти с възпалителни заболявания на червата.....	190
Договор № 30-Д/2008 г. Определяне на диагностичната стойност на функционалното изследване на дишането и значението за проследяване на ефекта от лечение при деца с бронхиална астма в ранна детска и предучилищна възраст	191

Договор № 31-Д/2008 г. Изследване на експресията на гени, свързани с регулацията на клетъчния цикъл, ДНК репарацията и апоптозата като маркери за химиосензитивност/резистентност при недребноклетъчния белодробен карцином	192
Договор № 26-Д/2008 г. SonoVue в диференциалната диагноза на доброкачествени и злокачествени солидни огнишни лезии на черния дроб	193
Договор № 25-Д/2008 г. Оценка на личността при пациенти с улцерозен колит и болест на Крон	194
Договор № 27-Д/2008 г. Асоциация на полиморфни варианти в регулаторни гени на андрогенната биосинтеза (CYP11B1, CYP19 и SRD5A2) с увеличен риск от развитие на рак на простатата в България	195
Договор № 28-Д/2008 г. Фотодинамична диагностика (PDD) при лечение и ежегодно проследяване на пациенти с рецидивиращи тумори на пикочния мехур	196
Договор № 17-Д/2008 г. Изследване на корелацията между експресията на генетични маркери в периферна кръв и 24-часовите стойности на артериалното налягане при лица със захарен диабет	197
Договор № 12-Д/2008 г. Определяне на серумните нива на матриксна металопротеиназа 9 (MMP-9) като маркер за субклинична атеросклероза при лица с предиабет	198
Договор № 11-Д/2008 г. Изследване на плазмен хромогранин а като специфичен маркер за откриване на тумори с невроендокринен произход сред пациентите с надбъбречни инциденталомии.....	200
Договор № 13-Д/2008 г. Честота и характеристика на тиреоидната дисфункция при пациенти с първичен алдостеронизъм и надбъбречни инциденталомии.....	201
Договор № 18-Д/2008 г. Високо резолютивен анализ за прогностични маркери при високостепенни глиални тумори на централната нервна система	202
Договор № 5-Д/2008 г. Количествено определяне на HBV ДНК в серума на пациенти с фулминантен и протрахиран остър хепатит В.....	204
Договор № 6-Д/2008 г. Диагностициране на огнишна инфекция от зъбен произход и количествени промени в нестимулираната слюнна секреция при пациенти на хемодиализа, пациенти живи донори на бъбреци и бъбречно трансплантирани пациенти	205
Договор № 2-Д/2008 г. Сравнително in vitro изследване на бактерицидният ефект на най-често използваните медикаменти в съвременната ендодонтия към бактерии причинители на остри и хронични периодонтити.....	207

Договор № 19-Д/2008 г. Стрипинг (апроксимална емайлова редукция) в ортодонтската практика.....	208
Договор № 13-Д/2009 г. Клинично и генетично проучване на наследствена (фамилна) епилепсия при ромски фамилии от гр. Нова Загора и с. Слънчево (област Варна).....	209
Договор № 15-Д/2009 г. Артериална хипертония и епилепсия. Влияние на антиепилептичните медикаменти върху стойностите на артериалното налягане и влияние на антихипертензивната терапия върху епилепсията.....	211
Договор № 20-Д/2009 г. Подготовка и осъществяване на скрининг за епилепсия сред ромската общност в гр. Кюстендил.....	212
Договор № 16-Д/2009 г. Изследване на атопията при деца с разстройство с дефицит на внимание хиперактивност.....	213
Договор № 4-Д/2009 г. Серумни нива на омега-3 и омега-6 полиненаситените мастни киселини и промени в интестиналното възпаление преди и след приема на пробиотик при пациенти с хронична възпалителна болест на червата.....	214
Договор № 14-Д/2009 г. Скрининг за вродени дефекти на гликозилиране с изоелектрично фокусиране и имунофиксация на серумен трансферин и третиране с неврамнидаза за откриване на трансферинови полиморфизми.....	215
Договор № 10-Д/2009 г. Маркери на костен метаболизъм при деца с муковисцидоза.....	218
Договор № 21-Д/2009 г. Динамика на периперативните хемостазеологични нарушения при операции на жлъчните пътища на пациенти с механичен иктер.....	219
Договор № 1-Д/2009 г. Изследване ролята на NT-pro BNP и Troponin I като маркери, оценяващи сърдечно-съдовата токсичност при онкологично болни пациенти в хода на химиотерапия. Съпоставяне на получените резултати с ехокардиографската находка.....	222
Договор № 5-Д/2009 г. Микроваскуларна ангина при жени- скинтиграфска оценка и анализ на маркери за миокардна исхемия, ендотелна дисфункция и хормонален дисбаланс.....	223
Договор № 9-Д/2009 г. Измерване на личността и на нивото на серотонин при пациенти с болест на Крон и улцерозен колит.....	225
Договор № 17-Д/2009 г. Изследване на нивата на sFas и sFasL при лица със захарен диабет тип 2 и артериална хипертония.....	226
Споразумение № 1-Д/2009 г. по Договор № 17-Д/2008 г. Изследване на корелацията между експресията на генетични маркери в периферна кръв и 24-часовите стойности на артериалното налягане при лица със захарен диабет.....	227

Договор № 6-Д/2009 г. Оценяване качеството на живот на пациенти с акромегалия и създаване на национален регистър по акромегалия	228
Договор № 7-Д/2009 г. Изследване на стероидни прекурсори и плазмен хромогранин А за откриване на субклинични хормонални нарушения сред пациентите с надбъбречни инциденталомии.....	230
Договор № 2-Д/2009 г. Изследване на клетъчния и хуморален имунитет преди и след санация при пациенти с доказана фокална инфекция от зъбен произход. Анализ на регистрираните промени в имунния статус 6 месеца след проведено екзактно лечение на полетата на смущение в устната кухина	231
Договор № 18-Д/2009 г. Роля на локалните етиологични фактори (алергия към дентални материали, кандида-инфекция, промени в слюнката, промени във вкуса) в развитието на ”синдрома на пареща уста” (Burning Mouth Syndrome (BMS)	233
МЕДИКО-БИОЛОГИЧНА ОБЛАСТ.....	236
Договор № 2-С/2008 г. Ефекти на каспазни инхибитори изолирани от билкови екстракти върху сигнално- трансдукционните пътища при моделни клетъчни системи	236
Договор № 1-С/2008 г. Молекулярно-генетични проучвания върху антимикробната резистентност: механизми и разпространение при медицински значими бактерии през последните пет години в България	237
Договор № 3-С/2009 г. - Влияние и ефекти на хомоцистеина съдържащ се в храни и напитки върху хомоцистеиновия статус на организма. Моделни изследвания.	240
SCIENTIFIC PROJECTS 2008 – 2009.....	242
MEDICO-BIOLOGICAL AREA	243
Contract Nr.17/2008 Role of the genetic variants of ABCA4 gene for the development of age related macular degeneration (ARMD) and estimation of the associated risk for the disorder in the Bulgarian Population.....	243
Contract Nr.11/2008 Contribution of proximal retinal neurons to the genesis of electroretinogram	244
Contract Nr.21/2008 Immunocytochemical study of glutamate NMDA receptors in the retina of lower vertebrates	244
Contract Nr.22/2008 Clarifying the interaction between PKD1/PKC μ and ERK1/2 in the process of regulation of proliferation in the human epidermal keratinocytes	245

Contract Nr.35/2008 Investigation of the functional interaction between the Rho GTPase - Rac1, the autocrine growth factor - HB-EGF and the transcription factor – c-Myc in the context of the physiological regulation of normal human keratinocytes	246
Contract Nr.1/2008 Effects of reduction of CK α or CK2 α ' by siRNA on proliferation and MAPK activity in normal human epidermal keratinocytes	246
Contract Nr.44/2008 Investigation of specificity of gamma-secretase inhibitors on beta-amyloid peptide	247
Contract Nr.9/2008 Effects of caffeine in a chronic mild stress model of depression in mice	247
SCIENTIFIC PRESENTATIONS AND PUBLICATIONS:	248
Contract Nr.39/2008 Spinal glia and neuropathic allodynia and hyperalgesia in streptozotocin-induced diabetes.....	249
Contract Nr.19/2008 Comparative study on the relative changes in Oxidative stress markers in rat hippocampus, hypothalamus, brain cortex and blood plasma in models of diurnal rhythm disturbance with and without prolonged alcohol intake: correlation with depressive symptoms and modulation with Vitamin E	250
Contract Nr.32/2008 Diurnal variations in brain excitability of normotensive and hypertensive rats with kainic acid model of epilepsy	251
Contract Nr.40/2009 Neuropathic allodynia and inflammatory hyperalgesia: role of sex hormones (17 β -estradiol end testosterone) and gender	252
Contract Nr.38/2008 Comparative histochemical and MRI study of degenerative diseases in human intervertebral discs	254
Contract Nr.16/2008 In silico identification of parasite and fungal immunogens	254
Contract Nr.45/2008 Expression profile of immune response factors in patients with asthma bronchiale	255
Contract Nr.36/2008 Significance of beta - catenin (CTNNB1) mutational analysis in patients with endometrial cancer	256
Contract Nr.26/2008 Study of the role of polymorphisms in tumor necrosis factor - α (TNF- α) gene for the pathology of dermatomyositis in the Bulgarian population	256
Contract Nr.23/2008 Molecular-biological DNA method introduced for diagnostics of Huntington Chorea in Bulgaria	257
Contract Nr.15/2008 Analysis of large genomic deletions, insertions and rearrangements in MLH1 and MSH2 genes in bulgarian patients with colorectal cancer.....	258

Contract Nr.28/2008 Microstructural genomic imbalances in patients with idiopathic mental retardation.....	259
Contract Nr.24/2008 MLPA analysis for detection of large deletions and duplications in the dystrophin gene. Screening in a group of Bulgarian Duchenne/Becker muscular dystrophy patients.....	260
Contract Nr.14/2009 Frequency and characteristics of WT1 mutations in Bulgarian steroid-resistant nephritic syndrome patients	261
Contract Nr.34/2008 Screen analysis of amino acids and polyamines in plasma and urine samples for early diagnosis of Gyrate atrophy	262
Contract Nr.33/2009 Measurement of plasma and urinary levels of normetanephrine and metanephrine as a highly sensitive test for detecting of predisposition to pheochromocytoma in patients with von Hippel–Lindau disease and MEN syndrome	262
Agreement №5/2008 to Contract Nr.4/2007 Cytoskeleton changes in the mucous stomach epithelial cells in result of Helicobacter pylori intervention.....	263
Contract Nr.18/2008 Role of neuronal nitric oxide synthase in the regulation of plasma renin activity and renal excretory function in spontaneously hypertensive rats.....	264
Contract Nr.30/2008 Upgrading, optimization and enlargement of the evaluation on virulence genes and resistance patterns of helicobacter pylori in Bulgaria	265
Agreement №3/2008 to Contract Nr.22/2007 Evaluation of the risk factors and at-risk groups for antibacterial resistance and virulence of helicobacter pylori in Bulgaria	266
Contract Nr.20/2008 Synthesis of Novel Coumarin and Hydantoin Derivatives with Expected Biological Activity.....	267
Contract Nr.31/2008 Culture identification of periodontopathogens from the subgingival biofilm in diagnosis and treatment of severe chronic periodontitis (target antimicrobial therapy and microbiological control of the treatment effectiveness).....	269
Contract Nr.6/2008 Synthesis, physicochemical and pharmacological investigation of new platinum complexes with potential antitumor activity.....	270
Contract Nr.7/2008 Synthesis and characterization of new derivatives of hydrazones and their metal complexes as potential anti-tumor agents. Pharmacological investigation of the new compounds.....	271
Contract Nr.4/2008 Phytochemical investigation of Gypsophila trichotoma Wend. (Caryophyllaceae).....	272

Contract Nr.46/2008 Investigation of different strains of <i>Agrobacterium rhizogenes</i> on induction of genetical transformation In vitro in medicinal plants and influence of on the production of biologically active substances.....	273
Contract Nr.41/2008 Isolation and identification of benzophenones and others phenolic compounds from <i>Hypericum</i> species and in vitro investigation of DPPH – radical scavenging and antioxidant activities	274
Contract Nr.3/2008 Antineoplastic (cytotoxic) acylphloroglucinols from Bulgarian <i>Hypericum L.</i> species (St. John's Wort) – bioactivity-guided isolation, structural elucidation and pharmacological characterization.....	274
Contract Nr.5/2008 Study on the hepatotoxic effects of substrates, undergoing bioactivation and possibilities of protection, on isolated rat hepatocytes.....	275
Contract Nr.25/2008 Synthesis, isolation and characteristics of lanthanide complexes of 4-hydroxycoumarin derivatives with anti-HIV activity. Screening of new synthesized complexes in cell culture	276
Contract Nr.37/2008 Changes in SHBG and the metabolites of testosterone (DHEA) during experimental polycystic ovary and the connection with insulin resistance.....	277
Agreement №1/2009 to Contract Nr.21/2008 Immunocytochemical study of glutamate NMDA receptors in lower vertebrates' retina.....	277
Contract Nr./2009 Involvement of protein kinase CK2 in the regulation of ODC/polyamines system during differentiation of normal human epidermal keratinocytes.....	278
Contract Nr.26/2009 Involvement of protein kinase CK2 in the signal transduction regulation of keratinocyte differentiation.....	279
Contract Nr.23/2009 Study of diurnal rhythms of depressive state in kainate model of epilepsy in normotensive and spontaneously hypertensive rats.....	279
Contract Nr.3/2009 Correlation between obstructive sleep apnea syndrome and depressive symptoms.....	280
Contract Nr.9/2009 Phenotype characteristic of an isolated population	281
Contract Nr.15/2009 Nuclear matrix and intermediate filaments (NM-IF) in mouse oocytes and cumulus cells.....	282
Contract Nr.57/2009 Study on the association between the polymorphisms in the <i>interleukin-10</i> gene (<i>IL-10</i>) gene and the development of dermatomyositis in the Bulgarian population	283
Contract Nr.54/2009 Analysis of large genomic deletions, insertions and rearrangements in <i>BRCA1</i> and <i>BRCA2</i> genes in bulgarian patients with familial breast cancer	284

Contract Nr.32/2009 Molecular characteristics of Fragile-X Syndrome in Bulgaria. Introduction and comparison of the two diagnostic approaches – the classical Southern blot analysis and the modern PCR/MS-MLPA methods	285
Contract Nr.55/2009 Screening for unbalanced submicroscopic aberrations of subtelomeric and interstitial chromosomal regions in patients with idiopathic mental retardation	286
Contract Nr.43/2009 Study of the role of hepatocyte nuclear factor 1 beta (HNF1β) for development of congenital anomalies of kidney and urinary tract	287
Contract Nr.33/2009 Molecular characteristics of male infertility in Bulgaria.....	288
Contract Nr.52/2009 Analysis of candidate genes in a region showing linkage with hereditary partial epilepsy-	288
Contract Nr.44/2009 Determination of MSH6 germline mutation frequency among patients whose endometrial cancers bear a somatic MSH6 mutation	289
Contract Nr.60/2009 Influence of different fatty acids on the structure and organization of of rafts-domains	289
Contract Nr.24/2009 Investigation of the content and origin of homocysteine in wine and other fermentation products	290
Contract Nr.17/2009 Application of urinary L-dopa, catecholamines and their metabolites in diagnostics of Parkinson’s disease	291
Contract Nr.14/2009 Microstructural genomic aberrations in idiopathic azoospermia and oligospermia in peripheral blood and sperm- investigations by CGH-DNA microarray	292
Contract Nr.11/2009 Investigation on the role of human polyomaviruses (BK and JC) for development of primary brain tumors	292
Contract Nr.21/2009 Role of nitric oxide, produced by neuronal nitric oxide synthase in the regulation of fast oscillations of arterial blood pressure and Heart rate in spontaneously hypertensive rats	294
Contract Nr.51/2009 Analysis of polymorphic variants in candidate genes associated with prostate cancer	295
Contract Nr.22/2009 Effect of nonselective nitric oxide synthase inhibition on urine and plasma concentrations of prostaglandin E ₂ and prostaglandin F _{2α} in spontaneously hypertensive rats	296
Contract Nr.20/2009 Molecular-genetic and biochemical investigations on the neuraminidase and type iii effector proteins produced by clinically important strains of <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	297

Contract Nr.8/2009 Evaluation of new virulence factors and evolution of the antibacterial resistance in <i>Helicobacter Pylori</i> in Bulgaria.....	298
Contract Nr.18/2009 Microbiological characterization of <i>Haemophilus influenzae</i> strains isolated as causative agents of community-acquired infections	299
Contract Nr.47/2009 Epidemiology typing and molecular genetic investigation of resistance mechanisms and virulent factors among clinically significant strains <i>E.coli</i> и <i>K.pneumoniae</i> , ESBL producers in three hospitals in Sofia.....	300
Contract Nr.12/2009 Synthesis, chemometric and pharmacological investigation of new platinum and palladium complexes with potential cytotoxic activity.....	301
□ Bakalova AG et al. Synthesis and cytotoxicity in vitro of new Pt(II),Pt(IV), Pd(II) and Pd(IV) complexes with 5-methy-5(4-pyridyl)hydantoin and its ethyl and propyl derivatives. Challenges in Inorganic and Materials Chemistry (ISACS3), Hong Kong, China, 20-23 July 2010. 302	302
Contract Nr.31/2009 Synthesis and characterization of new derivatives of pyridoxal isonicotinoylhydrazone (PIH) and salicylaldehyde benzoylhydrazone (SBH) and their metal complexes as potential anti-tumor agents. Pharmacological investigation of the new compounds.....	302
Contract Nr.2/2009 Biology of propagation and seed germination of protected medicinal plants of fam. Asteraceae (<i>Arnica montana</i> L. and <i>Leontopodium alpinum</i> Cass.) and fam. Caryophyllaceae (<i>Gypsophila trichotoma</i> Wend.)	303
Contract Nr.13/2009 Optimization of the elicitor's influence and transformation by Ri-plazmid on the production of biologically active substances with antioxidant and cytotoxic activity. 304	304
MEDICO-CLINICAL AREA.....	306
Contract Nr.42/2008 Effect of Melatonin on the Antioxidant Defense System in Patients with Epilepsy	306
Contract Nr.43/2008 Depersonalisation / Derealisation and perceptive features in vestibular patients.....	306
Agreement №2/2008 to Contract Nr.4/2007 HLA II genetic polymorphism in patients with antiphospholipid syndrome.....	307
Contract Nr.2/2008 T- SPOT – TB method for precise diagnostic of tuberculosis and latent tuberculosis.....	308
Contract Nr.47/2009 Immunohistochemical and genetical investigations of neuroendocrine lung tumors (typical carcinoid, atypical carcinoid, large cell neuroendocrine carcinoma, and small cell lung carcinoma), a comparison with clinico-pathological factors	308

Agreement №4/2008 to Contract Nr.20/2006 Evaluation of the cardio-vascular risk of young men aged 17-20 y according to some adipocytokines, prothrombogenic and proinflammatory factors	309
Contract Nr.27/2008 Adiponectin and insulin sensitivity in patients with pheochromocytoma	311
Contract Nr.13/2008 Endocrine problems in patients with homozygote beta thalassaemia...	312
Contract Nr.48/2008 Comparison of conditions for insertion of LMA-ProSeal and LTS-II as alternatives for difficult intubation.....	312
Contract Nr.29/2008 Investigation of the prevalence of C. trachomatis among young girls without any kind of symptoms or complains about their sexual system.....	313
Contract Nr.8/2008 Gingival tissue IL-1 β and PGE ₂ gene expression levels in patients with chronic periodontitis before and after additional use of non-steroidal anti-inflammatory drug (nsaid) in nonsurgical periodontal treatment	314
Contract Nr.12/2008 Comparative research of two types of hand steel instruments and two engine rotary nickel-titanium systems on standardized simulated root canals with round and irregular vertical section	315
Agreement №6/2008 to Contract Nr.5/2007 Research of oral biomarkers – Toll-Like receptors 2 and 4 (TLR2 and TLR4) and SIgA, biomarkers for innate immunity and oral secretory immunity in childhood.....	316
Agreement №1/2008 to Contract Nr.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	318
Contract Nr.50/2009 Molecular diagnostic of surditas.....	319
Contract Nr.10/2009 Association study between neurocognitive impairments and DISC1 gene in patients with Bipolar Affective Disorder	320
Contract Nr.48/2009 Clinical and genetic markers for an early diagnosis of the Dementia with Lewy bodies and Parkinson’s disease with dementia.....	320
Contract Nr.7/2009 NK cells and antiphospholipid antibodies in normal and pathological pregnancy	322
Contract Nr.30/2009 Investigation of a risk for impairment of carbohydrate metabolism during the pregnancy.....	322
Contract Nr.46/2009 High resolution screening for imbalanced genomic aberrations in children with congenital malformations.....	323

Contract Nr.16/2009 Analysis of the Carbohydrate Metabolism of Women with High Diabetes Risk.....	324
Contract Nr.27/2009 Sequence Analysis of the X-linked genes: <i>NLGN4</i> and <i>NLGN3</i> and <i>MECP2</i> in Children with Autism.....	325
Contract Nr.28/2009 High Resolution Screening for Genomic Imbalances in Children with Autism Spectrum Disorders	325
Contract Nr.4/2009 Profile of salivary cortisol and assessment of the oral risk medium of children with different diseases and conditions, affecting the hormone levels (stress, diabetes, obesity, etc.).....	326
Contract Nr.41/2009 Exhaled nitric oxide (NO) among children with bronchial asthma	328
Contract Nr.59/2009 Spinocellular carcinoma of the larynx and hypopharynx. Genetic defects associated with carcinogenesis and biological behaviour of the tumor	328
Contract Nr.1/2009 Diagnostic value of cardiac and kidney biomarkers for progression and gravity of cardiac and kidney dysfunction during cardio-renal syndrome. Echocardiography assessment and comparison with the results.....	329
Contract Nr.56/2009 Comparative analysis of protective effect of “vented fibrillating heart”, compared to conventional myocardial protection in cardiac surgery.....	330
Contract Nr.38/2009 Introducing of new imaging method of multimodal diagnostic in patients with urolithiasis	331
Contract Nr.29/2009 Macroprolactinemia: clinical relevance, diagnostic and therapeutic approach	331
Contract Nr.19/2009 Clinical, molecular-virological and cerological study of Crimean-Congo haemorrhagic fever (CCHF) in Bulgaria and evaluation of its atypical forms	332
Contract Nr.35/2009 Comparative study for the detection of <i>Chlamydia trachomatis</i> among sexually active men applying PCR and using urethral swab and first voided urine samples	333
Contract Nr.40/2009 Noroviral infection in Bulgaria – clinical and molecular-biological study	334
Contract Nr.45/2010 Cone beam computed tomography in the measurement of bone loss in periodontitis and periodontal regenerationassessment.....	335
Contract Nr.6/2009 Apical seal of root canals using adhesive root canal sealers	335
Contract Nr.39/2009 Comparison study of influence of ozone in one- or two-appointment treatment of periapical lesions and oral mucosa lesions.....	336

Contract Nr.5/2009 Apical extrusion of debris, irrigant and bacteria in various techniques for handling of infected root canals and comparative analysis of the treated root surface by CBCT (Cone Beam Computer Tomography).....	337
Contract Nr.42/2009 Investigation of salivrya changes and risk of dental caries in asthmatics treated with inhaled corticosteroids.....	339
Contract Nr.37/2009 Creating and test of computer program for selection and arrangement of artificial teeth in frontal plane on complete dentures	339
MEDICO-SOCIAL AREA	341
Contract Nr.10/2008 Development and application of the benchmarking method in hospital management.....	341
Contract Nr.49/2009 Elaboration of standard nursing care plans	341
Contract Nr.36/2009 Renovation by comprehensive data of the national register of occupational illnesses for the period 2007-2008. Investigation of the health and safety characteristics of patients with occupational illnesses in Bulgaria	342
Contract Nr.62/2009 Quality of Life of Stroke Patients	344
Contract Nr.34/2009 Drug formulation’s role for improvement of patient’s compliance.....	345
COMPETITION „YOUNG SCIENTIST 2008 and 2009”	347
MEDICO-BIOLOGICAL AREA	348
Contract Nr.8-D/2008 A new method based on multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA) for detection of large deletions/duplications along the X-chromosome genes (MECP2, CDKL5, ARX, NTNG1), mutations in which lead to different forms of X-linked mental retardation	348
Contract Nr.24-D/2008 Point mutation screening in coagulation factor 8 gene in Bulgarian patients with hemophilia A	349
Contract Nr.3-D/2008 Development of high sensitive method for quantification of biothiols in biological fluids	349
Contract Nr.15-D/2008 Combined expression analysis of genes, associated with neoangiogenesis in non-small cell lung cancer	350
Contract Nr.9-D/2008 Molecular typing with pulse field gel electrophoresis (PFGE) of penicillin nonsusceptible and macrolide resistant clinical isolates of Streptococcus pneumoniae.....	351

Contract Nr.16-D/2009 Biologically guided phytochemical investigation of <i>Chenopodium foliosum</i> Aschers (Chenopodiaceae). Isolation and identification of compounds with antioxidant activity	352
Contract Nr.1-D/2008 The effect of ghrelin on neuropeptide γ (np γ) secretion and the role of NPY receptors (type Y1 and type Y5) in the regulation of ghrelin from hypothalamic cell cultures (in vitro study).....	352
Contract Nr.10-D/2008 Comparative studies of effects of 17- β estradiol and anthocyanins alone or in combination with fluoxetine on expression of BDNF and SERT in brains of ovariectomized rats	353
Contract Nr.11-D/2009 Investigation of KIR and HLA ligand gene polymorphism in leukemia	354
Contract Nr.3-D/2009 Combined expression analysis of genes associated with metastasis in non-small cell lung cancer	355
MEDICO-CLINICAL AREA.....	356
Contract Nr.14-D/2008 Antibodies against acetylcholine receptor in children with myasthenia gravis as a marker to assess the disease's severity and therapeutic effectiveness	356
Contract Nr.7-D/2008 Capacity of demented patients with depressive symptoms	356
Contract Nr.22-D/2008 Cranio-corporography healthy controls data-basis development	357
Contract Nr.23-D/2008 Determination of norms with cranio-corporographic measurements of equilibrium.....	357
Contract Nr.21-D/2008 Distribution of GABA _A and NMDA receptors in epileptogenic and non epileptogenic brain lesions.....	358
Contract Nr.29-D/2008 Anti-Annexin V and ANCA antibodies and impaired apoptosis in patients with autoimmune diseases	358
Contract Nr.4-D/2008 Alterations of the pro- and anti-inflammatory cytokines and secretory IgA before and after the intake of a probiotic in patients with inflammatory bowel diseases	359
Contract Nr.30-D/2008 Defining of diagnostic value of pulmonary function testing and the follow-up treatment effect of young and preschool children with bronchial asthma	360
Contract Nr.31-D/2008 Investigation of the genes, involved in the regulation of the cell cycle, DNA reparation and apoptosis as markers of chemosensitivity/resistance in non-small cell lung cancer.....	360
Contract Nr.26-D/2008 SonoVue in differential diagnosis of benign and malignant solid focal liver lesions.....	361

Contract Nr.25-D/2008 Personality evaluation in patents with ulcerative colitis and Crohn's disease	361
Contract Nr.27-D/2008 Association of polymorphic variants in regulatory genes, participating in androgen biosynthesis (CYP1B1, CYP19 и SRD5A2), with increased prostate cancer risk in Bulgaria	362
Contract Nr.28-D/2009 Photodynamic diagnosis and treatment of patients with bladder cancer	363
Contract Nr.17-D/2008 Study of the correlation between the expression of genetic markers in peripheral blood and 24-hour ambulatory blood pressure monitoring values in subjects with diabetes mellitus	363
Contract Nr.12-D/2008 Evaluation of matrix metalloproteinase 9 (MMP-9) as a marker of subclinical atherosclerosis in subjects with prediabetes	364
Contract Nr.11-D/2008 Plasma chromogranin A assay as a specific marker for the diagnosis of tumours with neuroendocrine origin among patients with adrenal incidentalomas	365
Contract Nr.13-D/2008 Prevalence and characteristics of thyroid dysfunction in patients with primary aldosteronism and adrenal incidentaloma	366
Contract Nr.18-D/2008 Microarray CGH analysis for prognostic markers in cases with high-grade gliomas of central nervous system.....	366
Contract Nr.5-D/2008 Quantitative measure of serum HBV DNA levels in patients with protracted and fulminant acute hepatitis B	367
Contract Nr.6-D/2008 Diagnostic of dental foci and unstimulated whole saliva by patients on haemodialysis, renal transplanted patients and living donors	368
Contract Nr.2-D/2008 Comparative in vitro study of bactericidal effect of most often used drugs in modern endodontics against microorganisms agents of periodontitis	369
Contract Nr.19-D/2008 Stripping (interproximal enamel reduction) in orthodontic practice	370
Contract Nr.13-D/2009 Clinical and genetic study of the inherited (familial) epilepsy in Roma families from the town of Nova Zagora and Slunchevo village	371
Contract Nr.15-D/2009 Arterial hypertension and epilepsy. How Antiepileptic drugs influence blood pressure and how antihypertension drugs influence epilepsy	371
Contract Nr.20-D/2009 Preparation and performance of screening for epilepsy in Roma community in Kyustendil.....	372
Contract Nr.16-D/2009 Investigation of atopy in children with attention deficit hyperactivity disorder	373

Contract Nr.4-D/2009 Serum levels of the omega-3 and omega-6 polyunsaturated fatty acids and the alterations in intestinal inflammation before and after the intake of a probiotic in patients with inflammatory bowel disease	373
Contract Nr.14-D/2009 Screening for congenital disorders of glycosylation with the methods isoelectrofocusing and immunofixation of serum transferrin and treatment with neuraminidase for detection of transferrin polymorphisms	374
Contract Nr.10-D/2009 Bone turnover markers in patients with cystic fibrosis	376
Contract Nr.21-D/2009 Dynamics of perioperative hemostaseological disorders of the biliary tract operations in patients with obstructive jaundice.....	376
Contract Nr.1-D/2009 Determine the role of NT -pro BNP and Troponin I as a markers assessing cardiovascular toxicity in cancer patients during chemotherapy. Comparison of obtained results with the echocardiographic findings.....	378
Contract Nr.5-D/2009 Microvascular angina in women- SPECT CT assessment and analysis of some markers for myocardial ischemia, endothelial dysfunction and hormonal disbalance	379
Contract Nr.9-D/2009 Personality and serotonin level in patents with ulcerative colitis and Crohn’s disease.....	380
Contract Nr.17-D/2009 Study of sFas and sFasL in subjects with diabetes mellitus type 2 and hypertension.....	381
Agreement №1-D/2009 to Contract Nr.17-D/2008 Study of the correlation between the expression of genetic markers in peripheral blood and 24-hour ambulatory blood pressure monitoring values in subjects with diabetes mellitus	382
Contract Nr.6-D/2009 Evaluating quality of life in patients with acromegaly and creating a national acromegaly database	382
Contract Nr.7-D/2009 Utility of steroid precursors and plasma chromogranin a for the diagnosis of subclinical hormonal abnormalities among patients with adrenal incidentalomas	383
Contract Nr.2-D/2009 Investigation of Cellular and Humoral Immune Response Before and After Treatment in Patients with Proven Focal Infection of Dental Origin. Registration of the Influences in Immune Status 6 Monts After Exact Sanation of Fields of Disturbances in Oral Cavity	384
Contract Nr.18-D/2009 Evaluation of local etiological factors (allergy to dental materials candida infection, changes in saliva and taste changes) in developing Burning mouth syndrome (BMS)	385

COMPETITION „STIMULATION OF SCIENTIFIC RESEARCH IN AREAS OF EXCELLENCE ACHIVEMENT 2008 and 2009”	387
<i>MEDICO-BIOLOGICAL AREA</i>	388
Contract Nr.2-S/2008 Effect of isolated from herbals specific caspase inhibitors on signal transductions pathways of model cell systems	388
Contract Nr.1-S/2008 Molecular-genetic studies on the antimicrobial resistance: mechanisms and spread of medically significant bacteria in the last five years in Bulgaria	389
Contract Nr.3-S/2009 Metabolism of exogenous induced homocysteine in rats. A model studies.....	391

КОНКУРСИ „ГРАНТ 2008” И „ГРАНТ 2009”

МЕДИКО-БИОЛОГИЧНА ОБЛАСТ

Договор № 17/2008 Влияние на генетичните варианти в ABCA4 гена върху развитие на свързаната с възрастта дегенерация на макулата (ARMD) и оценка на риска от заболяването в българската популация
ВОДЕЩ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ: Проф. Иво Маринов Кременски, дм
ЧЛЕНОВЕ НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ЕКИП:

- Кунка Николова Каменарова, биолог, ЦММ, МУ, София
- Ст.ас. Радка Петрова Кънева, биохимик, Катедра по Медицинска Химия и Биохимия/ ЦММ, МУ, София
- Доц. Силвия Здравкова Чернинкова, дм, Клиника по неврология, МБАЛ “Александровска”
- Александър Хуго Оскар, докторант, Клиника по неврология, МБАЛ “Александровска”
- Станислава Иванова Димитрова, лаборант, НГЛ, СБАЛАГ “Майчин дом”/ЦММ

БАЗОВА ОРГАНИЗАЦИЯ: Медицински факултет, Катедра по акушерство и гинекология, НГЛ, СБАЛАГ “Майчин дом”, ЦММ, МУ-София

РЕЗУЛТАТИ: Изследвани са 12 пациенти с AMD (7 от български, 5 от еврейски произход). След изолиране на ДНК, всички 50 екзона., включително и екзон-интронните граници на ABCA4 гена бяха изследвани чрез директно секвениране. Открити са 26 полиморфизми и редки варианти, 11 в кодиращата последователност и 15 в интрони. Намерени са два нови, неописани до сега полиморфизма, водещи до синонимни замени в екзон 13 (Asp644Asp) и екзон 31 (Th1537Thr). Някои от вариантите се срещат само при българските пациенти (rs4147830). Други варианти се срещат само при еврейски пациенти (като rs4147887). Шест от синонимните нуклеотидни замени в екзоните (Leu1894Leu, Leu1938Leu, Pro1948Pro, Ile2023Ile, Ile2083Ile, Asp2095Asp) са определени като полиморфизми, не са патогенни т.е нямат отношение към развитието на заболяването. Те се срещат с честота между 4.17 и 87.5% в настоящото проучване. Една от намерените несинонимни замени His423Arg също се смята за полиморфизъм, тъй като е доста честа и се открива в различни популации, както при болни така и при здрави контроли. Другата missense мутация – Ser2255Ile също е наблюдавана и преди при болни от различни популации с различни очни заболявания като AMD, STGD и arCRD. Независимо от малкия размер на изследваната група резултатите са в подкрепа на намереното при проучване на ABCA4 гена при болни с AMD от други популации. Може да се заключи, че мутации в ABCA4 гена нямат основна роля в предразположението към заболяването.

НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ И ПРОЯВИ:

- Оскар А, Черникова С. Невроофтальмологична симптоматика при пациенти с травматични лезии на зрителните нерви и пътища. Българска Неврология. 2009. Под печат.
- Оскар А. Анализ на компютърно-периметрична находка при пациенти със съдови лезии на ретрохиазъмалните зрителни пътища. Невросонография и мозъчна хемодинамика. 1: 35-39, 2009.
- Оскар А, Черникова С. Анализ на клиничния профил на пациенти с акутна форма на оптичен неврит. Българска Неврология. 2008; 2: 68-71.
- Черникова С. Фенотипна характеристика на автозомно-доминантен и X-свързан ретинитис пигментоза при ромски фамилии. Невроофтальмологична диагностика при някои заболявания на нервната система и окото, 2009, Булвест, София, 124-143.
- Каменарова К, Черникова С, Прескот К, Дуран МР, Кришна А, Валдес-Санчес Л, Оскар А, Кънева Р, Кременски И, Чакърва К, Търнев И, Бхатачарая Ш. Нов локус, свързан с автозомно доминантна дистрофия тип Cone-rod при едно ромско семейство. 2009 ASGH Годишна среща, Хавай, Октомври 20-24, 2009
- Оскар А, Черникова С. Клиничен профил на оптичния неврит и асоциираност с множествена склероза. Варна. 04.10.2008

Научният отчет е приет с **ВИСОКА** оценка по скалата на СМН.

Договор № 11/2008 г. Участие на проксималните ретинални неврони в генезата на електроретинограмата

ВОДЕЩ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ: Доц. Елка Бориславова Йорданова-Попова, дм
ЧЛЕНОВЕ НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ЕКИП:

- Доц. Петя Николова Купенова, дм, Катедра по физиология
- Ас. Серафим Димитров Табаков, Катедра по електронна техника, ФЕТТ, ТУ – София
- Ас. Десислава Александрова Александрова, Катедра по физиология
- Добрин Росинов Коларов, студент, МУ - София

БАЗОВА ОРГАНИЗАЦИЯ: Медицински факултет, Катедра по физиология

РЕЗУЛТАТИ: В настоящето изследване бе проучено участието на проксималните ретинални неврони в генерирането на b- и d-вълните в електроретинограмата на жаба при различни условия на светлинна адаптация. За целта активността на проксималната ретина бе блокирана с висока доза (1 mM) на глутаматния агонист N-methyl-D-aspartate (NMDA) и бе изследван ефекта на NMDA върху V-log I функцията на ЕРГ вълните в адаптирани към тъмно и към светло очи. Установено бе, че ефектът на NMDA зависи от вида на фоторецепторния вход. Когато ЕРГ бе медирана от пръчиците, амплитудата на b-вълната бе намалена, докато тази на d-вълната оставаше непроменена. Когато ЕРГ бе медирана от колбичките, амплитудата на b-

вълната бе увеличена, докато тази на d-вълната бе намалена. В резултат на описания ефект на NMDA отношението b/d беше намалено в медираната от пръчиците ЕРГ, но то беше увеличено, когато ЕРГ бе медирана от колбичките. Нашите резултати показват, че активността на проксималните ретинални неврони директно участва в генерирането на пръчичково-медираната b-вълна и колбичково-медираната d-вълна в ЕРГ на жаба. Те подкрепят предположението, че когато е увредена функцията на проксималните ретинални неврони, отношението b/d ще се промени по противоположен начин в пръчичково- и в колбичково-медираната ЕРГ.

НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ И ПРОЯВИ:

- Popova E, P Kupenova. Contribution of proximal retinal neurons to b- and d-wave of frog electroretinogram under different conditions of light adaptation. Vision Research 49 (2009) 2001-2010.

Научният отчет е приет с **ВИСОКА** оценка по скалата на СМН.

Договор № 21/2008 г. Имуноцитохимично изследване на глутаматните

NMDA рецептори в ретината на нисши гръбначни

ВОДЕЩ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ: Проф. Лилия Александрова Витанова, дмн

ЧЛЕНОВЕ НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ЕКИП

- Доц. Петя Николова Купенова, дм, Катедра по физиология
- Малина Миткова Банкова, докторант, Катедра по анатомия
- Илиана Анатолиева Александрова, студентка по медицина

БАЗОВА ОРГАНИЗАЦИЯ: Катедра по физиология, МФ, МУ - София

РЕЗУЛТАТИ: NMDA рецепторите са йонотропни рецептори, които вземат участие в много функции на мозъка и в частност в ретината. Счита се, че редица патологични състояния се дължат именно на нарушения в глутаматергичното предаване, осъществявано посредством NMDA рецептори. NMDA рецепторите се състоят от NR1 и NR2 субединици. Тези рецептори са добре изучени в ретината на бозайници. Там те са намерени главно във вътрешния плексиформен слой (ВтПС). Има, обаче, твърде оскъдна информация за NMDA рецепторите в ретините на нисши гръбначни, които често се използват като модел при различни физиологични и клинични проучвания. Ето защо ние си поставихме за цел да проучим имуноцитохимично NR1 и NR2 субединиците на NMDA рецепторите в ретината на жаба. В изследването бяха използвани три първични антители срещу различни сплайс варианти на NR1 субединицата и три първични антители срещу NR2A и NR2B субединиците. Всички използвани антители предизвикваха добре изявена имунофлуоресценция с точковиден характер както във външния (ВнПС), така и във вътрешния плексиформен слой (ВтПС)

на ретината. При някои срези беше направено двойно оцветяване на NR1 и NR2 субединиците. Резултатите от двойното оцветяване показаха, че е възможно комбиниране на NR1 субединици с различни типове NR2 субединици, което говори за съществуването на няколко различни подвида NMDA рецептори.

НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ И ПРОЯВИ:

- Vitanova LA, PN. Kупенова. Immunocytochemical study of the NR1 subunit of the NMDA receptor in frog retina. Comptes rendus de l'Académie bulgare des Sciences, 2009 (in press).
- Витанова ЛА, ПН Купенова. Имунцитохимично изследване на NMDA рецептора в ретината на жаба. Юбилейна научна сесия на Софийския градски клон на Българското дружество по физиологични науки. 27 май 2009 год., София

Научният отчет е приет с **ОТЛИЧНА** оценка по скалата на СМН.

Договор № 22/2008 г. Изясняване на взаимодействията между Протеин киназа D1/РКС μ и ERK1/2 в регулиране процесът на пролиферация в човешки епидермални кератиноцити

ВОДЕЩ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ: Гл.ас. Силвия Георгиева Календерова

ЧЛЕНОВЕ НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ЕКИП:

- Антония Руменова Исаева, биолог, Катедра Медицинска химия и биохимия
- Проф. Ваньо Иванов Митев, дбн, Катедра Медицинска химия и биохимия

БАЗОВА ОРГАНИЗАЦИЯ: МФ, Катедра Медицинска химия и биохимия

РЕЗУЛТАТИ: Целта на настоящето изследване беше да се установи ролята на PKD1/РКС μ в контрола на кератиноцитната пролиферация и ERK1/2 активността. Специфичното затишаване на PKD1 чрез използването на антисенс олигонуклеотид и миРНК(малка инхибиторна РНК) инхибира кератиноцитната пролиферация в резултат от повишено ERK1/2 (extracellular signal-regulated kinase1/2) фосфорилиране (активиране). Получените резултати ни дадоха основание да предположим, че високата активност на ERK1/2 в човешки кератиноцити иницира тяхната диференциация, докато ниската ERK1/2 активност стимулира пролиферацията им. Тези резултати за първи път показват, че ERK1/2 са индуцируеми ензими в човешките кератиноцити и вероятно инициацията на кератиноцитната диференциация е сигналът, водещ до повишената им експресия.

Научният отчет е приет с **ДОБРА** оценка по скалата на СМН.

Договор № 35/2008 г. Изследване на функционалното взаимодействие на Rac1 с автокринния растежен фактор HB-EGF и с транскрипционния фактор с-Мус в контекста на физиологичната регулация на човешки кератиноцити

ВОДЕЩ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ: Екатерина Маринова Николова, дб
ЧЛЕНОВЕ НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ЕКИП:

- Проф. Ваньо Иванов Митев, дбн, Катедра Медицинска Химия и Биохимия

БАЗОВА ОРГАНИЗАЦИЯ: МУ-София, Катедра Медицинска Химия и Биохимия

РЕЗУЛТАТИ: Rac1 ГТФазата заедно с още два белтъка - хепарин свързващия епидермален растежен фактор (HB-EGF) и транскрипционния фактор с-Мус са често изследвани (in vivo и in vitro) за проучване на основните механизми, участващи в координирания контрол на кератиоцитната пролиферация, миграция и диференциация. Взети заедно всички известни факти за HB-EGF, Rac1 и с-Мус демонстрират, че трите протеина поотделно стимулират пролиферацията и миграцията на епидермалните кератиноцити. Въпреки обаче, че много от известните функции установени за HB-EGF, Rac1 и с-Мус водят до предположението за наличието на функционални взаимодействия между тези белтъци, трите протеина досега никога не са разглеждани като свързани звена в обща сигнална верига. Получените от нас резултати демонстрираха, че в нормални пролифериращи човешки кератиноцити HB-EGF, Rac1 и с-Мус са функционално

свързани, като упражняват взаимен контрол върху своята активност: Rac1 упражнява контрол върху 1) протеолитичното освобождаване на мембранно свързания HB-EGF-прекурсор и/или секрецията на HB-EGF. 2) базалното с-Мус фосфорилиране и 3) HB-EGF – индуцираното с-Мус фосфорилиране.

НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ И ПРОЯВИ:

* Представените в отчета резултати са в подготовка за публикуване. Членовете на изследователския колектив ще информират своевременно за изпращането и евентуалното одобрение на статията за публикуване.

Научният отчет е приет с **ДОБРА** оценка по скалата на СМН.

Договор № 1/2008 г. Изследване на специфичните ефекти предизвикани от потискането на транслацията на SKa и SK2a' върху пролиферативния статус и МАРК семейството на нормални човешки кожни кератиноцити

ВОДЕЩ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ: Антония Руменова Исаева

ЧЛЕНОВЕ НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ЕКИП:

- Ст.ас. Силвия Календерова, Катедра Медицинска химия и биохимия
- Проф. Ваньо Иванов Митев, дбн, Катедра Медицинска химия и биохимия

БАЗОВА ОРГАНИЗАЦИЯ: МФ, Катедра Медицинска химия и биохимия

РЕЗУЛТАТИ: За първи път успешно е проведена siRNA трансфекцията за двете изоформи на каталитичните субединици на СК2 в нормални човешки епидермални кератиноцити. В резултат на трансфекциите биосинтезата на СК α се редуцира с 50% и на СК2 α' с 40%. Редуцирането на СК α синтеза причинява 40% понижаване на ендогенната активност на СК2. Потискането на транслацията на СК2 α' води до по-силно изразено инхибиране на ендогенната СК2 активност с над 50%. Независимо от различната степен на инхибиране на киназната активност пролиферативният статус на трансфектираните кератиноцити е силно понижен в еднаква степен. Само около 25% от трансфектираните с siRNA α клетки новосинтезират ДНК, докато репликация протича в около 22% от трансфектирани с siRNA α' кератиноцити. Драстичният антипролиферативен ефект на понижената транслация на двете изоформи е съпроводен с понижаване на активността на ERK1/2.

Научният отчет е приет с **ВИСОКА** оценка по скалата на СМН.

Договор № 44/2008 г. Изследване на специфичната активност на у-секретазни инхибитори за продукцията на β -Амилоид

ВОДЕЦ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ: ас.д-р Крум Крумов Христов

ЧЛЕНОВЕ НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ЕКИП:

- Проф.д-р Ваньо Иванов Митев, дм, дбн

БАЗОВА ОРГАНИЗАЦИЯ: Катедра «Медицинска химия и биохимия», МФ

РЕЗУЛТАТИ: В момента се приема, че болестта на Alzheimer (БА) се дължи на различни генетични дефекти, водещи до повишена продукция, повишена агрегация или вероятно понижено изчистване на β -амилоидните пептиди. Тези дефекти водят до акумулирането: първо на високо самоагрегиращият β -амилоид 42 и по-късно на β -амилоид 40 пептид. Описани са четири класа лекарства повлияващи БА: (i) протеазни инхибитори частично понижавачи активността на ензими β - и у-секретазы, които отцепват β -амилоида от /ZAPP, (ii) вещества които се свързват с извънклетъчният β -амилоид и предотвратяват неговото агрегиране в цитотоксични амилоидни фибрили, (iii) мозъчно-специфични противовъзпалителни лекарства които блокират активирането на микроглията, освобождаването на цитокини, и остро-възпалителният отговор настъпващи в засегнатите мозъчни региони, и (iv) вещества като антиоксиданти, невронални блокери на калциевите канали, или антиапоптични агенти които взаимодействат с механизмите на β -амилоид-инициираната невротоксичност. Целта на настоящето изследване е да се проучи инхибиторният върху у-секретазата ефект на група вещества

върху експресиращи APP751 НЕК293 клетки. Посредством специфични за местата на действие на у-секретазата на амилоидният протеин ELISA китове показваме инхибиторният ефект на група вещества които имат потенциална у-секретазна инхибиторна функция, и са синтезирани в Катедрата по Органична Химия, ХТМУ под ръководството на доц. Л.Везенков. Ползвани са следните методи: (i) клетъчно култивиране на експресиращи APP751 НЕК293 клетки, и (ii) ELISA (solid-phase sandwich enzyme-linked immunosorbent assay) за човешки β -амилоиден протеин. Настоящият проект е с практическа и теоретична насоченост. Изследвайки инхибиторният ефект на тези вещества върху у-секретазата ще се селектират тези с висока активност като терапевтични агенти. Също така това изследване допринася за по-пълното изясняване на функцията на у-секретазата и специфичността ѝ по отношение на субстрата.

Научният отчет е приет с *ДОБРА* оценка по скалата на СМН.

Договор № 9/2008 г. Влияние на кофеина върху модел на депресия чрез хронично прилагане на различни стресогени у мишки

ВОДЕЩ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ: Проф. Красимира Симеонова Якимова, дм, дмн
ЧЛЕНОВЕ НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ЕКИП:

- Веселин Веселинов Петков, дм, дмн, ст.н.с. I ст., ИНБ
- Любка Павлова Танчева, дф, ст.н.с. II ст., ИНБ
- Гл.ас. Румен Павлов Николов, дм
- Диана Атанасова Папазова, студент
- Соня Кирилова Иванова, химик

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

РЕЗУЛТАТИ: Целта на настоящето изследване бе установяване доза-зависимите ефекти на кофеин при ICR мишки подложени на хроничен стрес с прилагане на различни стресогени (UCMS) като валидиран модел на депресия. Хроничният стрес у експерименталните животни се прилага по процедура въведена от Willner et al. (1997) и модифицирана за нашите лабораторни условия. UCMS-третираната група бе подложена два пъти дневно, за период от 5 седмици, на следните няколко стресогени: влажен талаш, наклонени кафези (45°C), инверсия на денонощния цикъл, социален стрес, едно денонощие с ограничен достъп до храна и вода, едно денонощие на интензивен светлинен режим. При нестресираната група мишки, кофеинът повлия доза-зависимо имобилизационното време при тест за принудително плуване (FST) ($p < 0.001$). Стресогенният режим предизвиква влошаване състоянието на козината и депресивен ефект при теста FST ($p < 0.05$).

Кофеинът (20 и 40 мг/кг) потисна поведенческите реакции, свързани с развитие на депресивно състояние при UCMS-третираните мишки ($p < 0.005$). Резултатите ни не отчетоха ясен анксиогенен ефект при третиране с кофеин на нестресирани ICR мишки, макар че при доза 40 мг/кг бе отчетена подобна тенденция. UCMS-модел индуцира депресивно поведение, без да повлияе състоянието на безпокойство. От друга страна, UCMS-третираните мишки, изложени на по-висока доза кофеин (40 мг/кг), показаха анксиогенен ефект при теста повдигнат кръстосан лабиринт (EPM) ($p < 0.05$). Кофеинът при доза от 40 мг/кг потисна UCMS-предизвиканата хиперлокомомия, изразена с повишаване общия брой влизания в раменете при UCMS-контроли ($p < 0.05$). При нестресирани мишки кофеинът в дози 2 и 20 мг/кг статистически достоверно повиши изследователското поведение при теста Hole Board (HB) ($p < 0.05$). Обратно, по-високата доза от 40 мг/кг статистически достоверно намали броя на влизанията в отворите отчетено при HB теста, както при нестресираните, така и при UCMS-третираните групи. UCMS предизвика нарастване на ноцицепцията при Writhing тест (WT). По-високата доза кофеин демонстрира подобен ефект, докато дози от 2 и 20 мг/кг кофеин намалиха UCMS-провокираната ноцицепция. На базата на изложените предклинични резултати можем да предположим, че кофеинът доза-зависимо модифицира поведенческите ефекти на ICR мишки, подложени на UCMS модел на депресия. В настоящето проучване бе изследван ефектът на кофеин върху телесната температура на плъхове при лабораторна температура ($22 \pm 1^\circ\text{C}$). Проучена бе промяната в телесната температура на мъжки плъхове от порода Wistar след системно (интраперитонеално) приложение на кофеин при две групи животни: (1) нормални плъхове; (2) плъхове с експериментален модел на депресия. Прилагането на кофеин в дози 2, 20 и 40 мг/кг предизвика доза-зависимо покачване на телесната температура на плъховете и от двете експериментални групи. Хипертермичният ефект, наблюдаван при нормалните плъхове, се прояви скоро след инжектирането на кофеина и продължи 90 минути. Хипертермичният ефект, наблюдаван при плъховете от групата с експериментален модел на депресия, се прояви скоро след инжектирането на кофеина и продължи 150 минути. Прилагането на кофеин в доза 100 мг/кг предизвика значима хипотермия между 90-та и 150-та минута у нормалните плъхове и хипертермия между 30-та и 60-та минута у плъховете от групата с експериментален модел на депресия.

НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ И ПРОЯВИ:

- Nikolov R, J Tchekalarova, D Pechlivanova, L Tantcheva, VV Petkov, K Yakimova. Effect of caffeine on body temperature of rats in norm and depression. – Farmacia, 66, 2009, 1 (in press).
- Pechlivanova D, J Tchekalarova, VV Petkov, L Tantcheva, R Nikolov, K Yakimova. Dose-dependent effects of caffeine in a chronic mild stress model of

depression in ICR mice. – Comptes rendus de l'Academie Bulgare des Sciences, 62, 2009, 6 (in press).

- Stanoeva K, R Nikolov, K Yakimova. Temperature responses after caffeine administration comparing rats in norm and with a model of depression. – VIII International Congress of Medical Sciences, Sofia, 7-10 May, 2009, Tribuna medica, Suppl. 1, 50. (Втора награда за устна презентация)
- Pechlivanova D, J Tchekalarova, VV Petkov, R Nikolov, K Yakimova. Dose-dependent effects of caffeine in a chronic mild stress model of depression in ICR mice. – 22nd ECNP Congress, 12 - 16 September 2009, Istanbul, Turkey, Abstr.

Научният отчет е приет с **ВИСОКА** оценка по скалата на СМН.

Договор № 39/2008 г. Гръбначномозъчната глия и невропатичната алодиния и хипералгезия при стрептозоточин-индуциран диабет у плъхове

ВОДЕЩ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ: Доц. Славина Кирилова Сурчева, дм

ЧЛЕНОВЕ НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ЕКИП:

- чл. кор. на БАН, Проф. Мила Василева Власковска, дмн, Кат. Фармакология
- Проф. Лъчезар Колев Сурчев; дмн, Кат. Анатомия и ембриология
- Николай Светославов Янев, докторант
- Петя Руменова Хубенова, студент
- Милка Аспарухова Нашар, дм, Институт по Невробиология, БАН
- Милко Милев, студент

БАЗОВА ОРГАНИЗАЦИЯ: МФ, Катедра по Фармакология и Токсикология

РЕЗУЛТАТИ: Опитите бяха проведени на мъжки бели плъхове, порода Wistar 220-250 гр., съгласно процедура одобрена от Етичната комисия на Медицински Университет, София. Развитие на диабет бе индуцирано чрез еднократно инжектиране на streptozotocin (70 mg/kg; > 14 mM/l). Определян бе болковия праг при механична (paw pressure test) и термична (hot plate test, plantar heat test) хипералгезия, механична алодиния (dynamic plantar aesthesiometer), incapacitance test. Опитите са провеждани 25-35 ден от индуцирането на диабет и разкриват невропатичния болков синдром с изразена тактилна алодиния и хипералгезия в зависимост от прилаганите стимули. Определяни са ноцицептивните прагове след остро третирането с ketamine (5, 10, 20 и 30 mg/kg, i.p.), MK801 (0.5 mg/kg, i.p.) и minocycline (50 mg/kg, i.p.). Субхронично (7 дни) бе прилаган кетамин (5 mg/kg). Светлинномикроскопски, електронномикроскопски и имунофлуоресцентни методи за прилагани за установяване на морфологични промени. Механична алодиния и хипералгезия се облекчават при прилагането на кетамин и MK801, без да се променя топлинната чувствителност. Миноциклинът не повлиява проявите на диабетна невропатия. Установена е морфологична корелация с

наблюдаваните поведенчески прояви на невропатичната болка повишен брой и активност на астроцитите в гръбначния мозък на диабетните плъхове.

НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ И ПРОЯВИ:

- Surcheva S, L Surchev, M Milev, L Kasakov, M Vlaskovska. Possible involvement of spinal glial cells and glutamatergic transmission in streptozotocin-induced neuropathic pain in rats. JBCR 2, 2009, № 2, приложена служебна бележка.
- Surcheva S, L Surchev, M Milev, L Kasakov, M. Vlaskovska. Streptozotocin-induced diabetes neuropathy: glutamatergic transmission and pharmacological modulation. VI National Congress of Pharmacology, Varna, Bulgaria, 1 - 4 October 2009 (приложена служебна бележка)
- Surcheva S., L. Surchev, M Milev, L Kasakov, M Vlaskovska. Possible involvement of spinal glial cells and glutamatergic transmission in streptozotocin-induced neuropathic pain in rats XIXth National Congress of Anatomy with international participation Pleven , Bulgaria 29 – 31 May 2009, p. 105
- Milev M, N Yanev, T Taneva. NMDA-channel blockers and minocycline as modulators of hyperalgesia and allodynia in rat model of diabetic neuropathy. VIII International Congress of Medical Sciences, Sofia, Bulgaria, 7-10 May 2009, p.55. Постерната презентация е отличена с първа награда.
- Surcheva S, L Surchev, M Nashar, L Kasakov, M Vlaskovska. NMDA receptor antagonists attenuate neuropathic symptoms in streptozotocin-induced diabetic rats. IVth National Congress of Neuroscience. Sofia, Bulgaria, 26-27 September 2008, p. 19.

Научният отчет е приет с **ОТЛИЧНА** оценка по скалата на СМН.

Договор № 19/2008 г. Сравнително изследване за промените в показателите за оксидативен стрес в хипоталамус, хипокамп, кортекс и кръвна плазма на плъх в условия на нарушен денонощен ритъм бодърстване/сън (инсомния)с или без хронично алкохолно повлияванеК корелация с депресивна симптоматика и повлияване с витамин Е
ВОДЕЩ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ: Мария Лозанова Вълчева-Трайкова, дх
ЧЛЕНОВЕ НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ЕКИП:

- Проф. Д-р Надка Иванова Бояджиева, дм, дмн
- Мирослава Георгиева Варадинова, докторант
- Стаматис Теодорос Димитриус Хадзопулос, студент
- Дорета Валентинова Вангелова, студентка
- София Максимова Ганчева, студентка
- Людмила Борис Астасиди, студентка

БАЗОВА ОРГАНИЗАЦИЯ: МФ, Катедра по Фармакология и Токсикология

РЕЗУЛТАТИ: Хроничното алкохолно повлияване в условията на нарушен денонощен ритъм бодърстване/сън води до повишаване на нивото на

оксидативния стрес в кръвната плазма, хипокампа, хипоталамуса и кортекса на плъх. Ендогената антиоксидантна защита се уврежда в по-голяма степен, отколкото след прилагането на всеки от двата типа стрес поотделно. Активността на СОД се уврежда по-слабо от тази на КАТ. Приемането на Тролокс води до понижаване в нивото на оксидативен стрес но не и до елиминиране на влиянието на вредните условия на живот върху общото радикалообразуване и степента на оксидативна увреда. Хроничното алкохолно повлияване при нарушен денонощен ритъм бодърстване/сън води до поява на депресивната симптоматика, която се изразява в хиперактивност и понижена способност за адекватни реакции в условията на изпитанието с шатъл-бокс. Третирането с Тролокс подобрява реакциите на животните, свързани най-вече с проявите на хиперкативност, и малко по-слабо – тези на неспособност да вземат адекватни решения по време на изпитанието с шатъл-бокс. Плъховете, които живеят при нормален ритъм на светло/тъмно, значително понижават консумацията си на алкохол, ако получават 200 мг/кг Тролокс. В групите, които са подложени на непрекъснато осветяване, употребата на Тролокс е съпроводена с леко, но статистически значимо относително повишаване на употребата на алкохол.

НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ И ПРОЯВИ:

- Traykova M, M Varadinova, N Boyadjieva, (2009): Effect of insomnia due to circadian misalignment in combination with chronic alcohol intake on the Oxidative stress level in the rat brain. Подготвена за представяне в Neuroscience Letters.
- Gancheva SM. Free radicals formation in rat blood plasma and hippocampus in a model of insomnia and prolonged alcohol intake. VIII International Congress of Medical Sciences, Sofia, Bulgaria, 07-10 May 2009. Poster 15 - Preclinic. Book of Abstracts, p. 69
- Astasisi LB. Effects of the alcohol intake and insomnia on the nutritional status and body weight of Wistar rats. VIII International Congress of Medical Sciences, Sofia, Bulgaria, 07-10 May 2009. Poster 17 - Preclinic. Book of Abstracts, p. 72 – носител на втора награда за представяне в секцията на предклиничните дисциплини на Конгреса.
- Vangelova DV. Effects of the alcohol intake and insomnia on the Superoxide Dismutase activity in rat tissues. VIII International Congress of Medical Sciences, Sofia, Bulgaria, 07-10 May 2009. Poster 17 - Preclinic. Book of Abstracts, p. 72
- Chadzopoulos SD. Insomnia increases the lipoperoxidation in blood plasma and brain in rat's model of prolonged alcohol intake. VIII International Congress of Medical Sciences, Sofia, Bulgaria, 07-10 May 2009. Poster 22 - Preclinic. Book of Abstracts, p. 77.
- Traykova ML, N Boyadjieva: Antioxidant effects of Trolox and Galantamine in rat model of Diurnal Rhythm Disturbance. VI-th National Congress of Pharmacology, Varna, Bulgaria, 1-4 October 2009, in press.

- Traykova ML, N Boyadjieva. Effect of Trolox on the Antioxidant enzymes in rat hypothalamus in a model of prolonged ethanol intake. VI-th National Congress of Pharmacology, Varna, Bulgaria, 1-4 October 2009, in press.
- Traykova ML, LB Astasidi, N Boyadjieva. Effect of Trolox on body weight, appetite and nutritional status of rats exposed to ethanol and diurnal rhythm disturbance. VI-th National Congress of Pharmacology, Varna, Bulgaria, 1-4 October 2009, in press.
- Astasidi LB. Effects of alcohol, Diurnal Rhythm Disturbance and Trolox on the activity of Xanthine Oxidase in rat brain. 20-th European Students' Conference, Berlin, Germany, October 4-7, 2009, oral presentation - submitted.
- Gancheva SM. Effect of Trolox on free-radicals formation in hippocampus of rat exposed to diurnal rhythm disturbance and alcohol. 20-th European Students' Conference, Berlin, Germany, October 4-7, 2009, oral presentation - submitted.
- Chatzopoulos SD. Antioxidant effect of water soluble vitamin E in blood plasma of rats with Diurnal Rhythm Disturbance. 20-th European Students' Conference, Berlin, Germany, October 4-7, 2009, oral presentation - submitted.

Научният отчет е приет с **ВИСОКА** оценка по скалата на СМН.

Договор № 32/2008 г. Проучване денонощната динамика на мозъчната свръхвъзбудимост при каинатен модел на епилепсия на темпоралния лоб у нормотензивни и спонтанно хипертензивни плъхове

ВОДЕЩ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ: Проф. Александър Георгиев Стойнев, дмн

ЧЛЕНОВЕ НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ЕКИП:

- Петя Павлова Маркова, специалист, Катедра Физиология
- Даниела Маринова Пехливанова, н.с. II ст., Институт по Невробиология – БАН
- Яна Димитрова Чекаларова, дб, н.с. I ст., Институт по Невробиология – БАН

БАЗОВА ОРГАНИЗАЦИЯ: МФ, Катедра по Патофизиология, МУ-София

РЕЗУЛТАТИ: Проучена беше денонощната динамика на спонтанните епилептични гърчови пристъпи (СЕГП) и поведенчески характеристики на Wistar (WIS) и спонтанно хипертензивни плъхове (SHRs) през хроничната фаза на каинатен (KA) модел на епилепсия на темпоралния лоб (TLE). За разлика от KA-третираните WIS плъхове характеризиращи се с нарастваща възбудимост и прогресивно увеличаване честотата както на дневните, така и на нощните СЕГП в процеса на развитие на епилептогенния процес след статус епилептикус (СЕ), при SHRs бе наблюдавано смекчаване разгръщането на епилептогенезата, демонстрирано при тестовите за свръхвъзбудимост “реакция при допир” и ”реакция при хващане” и по отношение честотата на дневните и нощни СЕГП. Не бяха отбелязани различия между двата щама плъхове по отношение латентния период до поява на първия спонтантен

гърчов пристъп. И при двата щама бе отчетена влошена моторна координация изследвана при теста ротарод в хроничната фаза. Вариации в денонощната динамика се наблюдават най-вече при контролните плъхове (WIS и SHRs) с отчетливи промени в изследваните показатели в тъмната фаза. Контролните SHRs се характеризираха с по-голяма активност от WIS плъховете с пикове в 21:00 и 3:00 часа при OF, PM и HB тестовете. Контролните SHRs показаха понижени нива на безпокойство в поведението си спрямо WIS плъхове, най-ясно очертани в тъмната фаза, т.е. по-голяма хоризонтална активност в централните части в OF, повишен брой излизания и престой в отворените рамене в PM и брой провириания в отворите в HB тест. За епилептичните SHRs бяха отчетени различия в 4-те изследвани точки на денонощието по отношение на параметрите, характеризиращи емоционалния статус на животните - хоризонтална активност в централните части и време на миене при OF и HB тест, респективно. За разлика от тях, епилептичните WIS плъхове показаха устойчив тип поведение характерен за повечето досега изследвани епилептични щамове т.е. локомоторна хиперактивност и понижен емоционален статус без повлияване от денонощните цикли.

НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ И ПРОЯВИ:

- Tchekalarova J, D Pechlivanova, P Markova, A Stoynev. Behavioural alterations in Wistar and spontaneously hypertensive rats in kainate model of epilepsy. *Compt. Rend. Acad. Bulg. Sci.* 62(6), 2009: 767-772.
- Tchekalarova J, D Pechlivanova, P Markova, A Stoynev. Behavioural changes in Wistar and spontaneously hypertensive rats in kainate model of epilepsy. *European Neuropsychopharmacol, Suppl.* 2009 (in press).
- Tchekalarova J, D Pechlivanova, P Markova, A Stoynev. Behavioural changes in Wistar and spontaneously hypertensive rats in kainate model of epilepsy. 22nd ECNP Congress, Istanbul, Turkey, 12-16 September 2009.

Научният отчет е приет с **ОТЛИЧНА** оценка по скалата на СМН.

Договор № 40/2008 г. Роля на половите стероидни хормони (17 β -estradiol и testosterone) и пола върху аналгетичния ефект на невротропни средства при модели на невропатична алодиния и възпалителна хипералгезия
ВОДЕЩ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ: Чл.кор. проф. Мила Василева Власковска, дмн
ЧЛЕНОВЕ НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ЕКИП:

- Доц. Славина Кирилова Сурчева, дм, Катедра фармакология
- Николай Светославов Янев, докторант
- Павел Тончев Краевски, докторант, Институт по невробиология, БАН
- Милка Аспарухова Нашар, н.с. Ист. Институт по невробиология, БАН
- Милко Димитров Милев, студент
- Мария Красиминова Цветкова, студент

БАЗОВА ОРГАНИЗАЦИЯ: Медицински Факултет, Катедра по фармакология

РЕЗУЛТАТИ: Използвани бяха мъжки и женски бели плъхове, порода Wistar. Месец след кастрирането невропатична болка бе индуцирана чрез хронична констриктивна увреда на *p.ichiadicus*. За извършване на изследванията животните бяха разпределени в групи както следва: (1) мъжки, гонадоинтактни плъхове; (2) мъжки, кастрирани плъхове; (3) мъжки, кастрирани и третирирани с тестостерон 25 mg/kg s.c. в 5 апликации през интервал от 4 дни; (4) женски, овариектомирани плъхове; (5) женски, овариектомирани и третирирани с 17 β -estradiol, 0,5 mg/kg s.c. в 11 апликации за 21 дни. Възпалителна хипералгезия бе предизвикана с карагеенан (1% интра плантарно). Промените в ноцицептивните прагове бяха определяни чрез: raw pressure test, incapacitance test, von Frey filament test, hot plate test, heat plantar test. Не бе установена разлика в половете при развитието на невропатична алодиния и хипералгезия. Прилагането на метамизол и трамадол облекчава тактилната алодиния при интактни и кастрирани животни, без съществена разлика между групите. Прави впечатление мощният аналгетичен ефект на трамадола при кастрирани мъжки животни, при НР това се наблюдава и за метамизола. Амитриптилинът и габапентинът проявяват ефект при тактилна алодиния при кастрирани мъжки плъхове, но не повлияват хипералгезията. Естрадиолът намалява аналгетичния ефект на трамадола при механична алодиния и хипералгезия, но засилва ефективността на габапентин при термична хипералгезия. Нашите резултати показват, че половите хормони оказват модулиращ ефект върху действието на аналгетични средства.

НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ И ПРОЯВИ:

- S Surcheva, M Nashar, L Surchev, L Kasakov, M Vlaskovska. Female castrated rats with neuropathic pain: behavioural and morphological correlates. JBCR 2, 2009, № 2, приложена служебна бележка.
- N Yanev, S Surcheva, L Kasakov, M Vlaskovska. Experimental models of neuropathic pain: mechanisms directed pharmacological modulation in male rats. VI National Congress of Pharmacology, Varna, Bulgaria, 1 - 4 October 2009
- S Surcheva, M Milev, M Nashar, L Kasakov, M Vlaskovska. Mechanisms directed pharmacological modulation of neuropathic pain in female rats. VI National Congress of Pharmacology, Varna, Bulgaria, 1 - 4 October 2009
- S Surcheva, L Surchev, M Nashar, M Vlaskovska, L Kasakov. Neuropathic and inflammatory pain: the role of gender and sex hormones. VI National Congress of Pharmacology, Varna, Bulgaria, 1 - 4 October 2009
- S Surcheva, N Yanev, L Surchev, M Milev, L Kasakov, M Vlaskovska. Male castrated rats with neuropathic pain: behavioural and morphological correlates. XIXth National Congress of Anatomy with international participation. Pleven, Bulgaria 29 – 31 May 2009, Abstract book, p. 103
- S Surcheva, M Nashar, L Surchev, L Kasakov, M Vlaskovska. Female castrated rats with neuropathic pain: behavioural and morphological correlates. XIXth

National Congress of Anatomy with international participation. Pleven, Bulgaria 29 – 31 May 2009, Abstract book, p. 104

- M Vlaskovska, S Surcheva, M Nashar, L Surchev, L Kasakov. Sex-specific modulation of neuropathic pain sensitivity: pharmacological and morphological studies. 6th Congress of the European Federation of IASP Chapters (EFIC), Lisbon, Portugal, September 9-12, 2009.
- S Surcheva, N Yanev, N Surchev, L Kasakov, M Vlaskovska. Sex-specific modulation of drug-induced analgesia in neuropathic pain 6th Congress of the European Federation of IASP Chapters (EFIC), Lisbon, Portugal, September 9-12, 2009.
- Milev M, N Yaev, L Laleva. Effects of androgens on neuropathic pain sensitivity and drug-induced analgesia in male rats. VIII International Congress of Medical Sciences, Sofia, Bulgaria, 7-10 May 2009, Abstract book, p. 47. Оралната презентация е отличена с трета награда.

Научният отчет е приет с **ОТЛИЧНА** оценка по скалата на СМН.

Договор № 38/2008 г. Сравнително хистохимично и магнитно-резонансно изследване на дегенеративните заболявания на междупрешленовите дискове при човек

ВОДЕЩ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ: Д-р Бойчо Василев Ланджов, дм

ЧЛЕНОВЕ НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ЕКИП:

- Проф. Владимир Атанасов Овчаров, дмн, Катедра по Анатомия и Хистология
- Ивелина Милчева Чонева, докторант, Катедра по Образна Диагностика
- Румяна Цветанова Цветкова, студент

БАЗОВА ОРГАНИЗАЦИЯ: Катедра по Анатомия и Хистология, МФ, МУ-София

РЕЗУЛТАТИ: Дегенеративните заболявания на МПД показваха различни магнитно-резонансни промени, както при индивиди в по-млада възраст така и при по-възрастни. Те се наблюдаваха значително още през втората декада от живота. Хистологично се доказаха дегенеративни промени с повишено количество на NADPH-d реактивни клетки. Честа находка при млади индивиди бе появата на радикулерна симптоматика. МРТ-промени бяха свързани със загуба на водно съдържание на МПД, дискови протрузии, но без наличие на дискова херния, на ниво. Липсваха клинични и магнитно-резонансни данни за спинална стеноза. След петата декада на живота се наблюдаваха масивни остеофити от апофизите на телата на почти всички лумбални прешлени успоредно с хипертрофия на жълтите връзки, наличие на многоетажни дискови пролапси, стеноза на спиналния канал. Клиничната картина бе свързана с коренчева симптоматика и компримиране са дуралния сак, cauda equina и съответните коренчета в рецесусите двустранно. МРТ на пациент с тежка ставно-дегенеративна болест, която клинично се изразява с

прогресивна долна парапареза и дебютираща квадрипареза показва остеохондрозни промени на гръбначния стълб с наличие на множество остеофити по ръбовете на прешленовите тела и осификация на лонгитудиналните лигаменти, както и хипертрофия на лигаментарния апарат, дехидратиране на МПД, протрузии на всички нива на МПД в лумбалния отдел, промени в костния мозък от типа Модик II, стеноза на спиналния канал в сегментите L2-L3, L3-L4, L4-L5, L5-S1. Хистологичното изследване потвърди данните за наличие на тежки дегенеративни промени в структурата на AF и NP и повишено ниво на NADPH-d реактивни клетки. Резултатите на хистохимичното изследване с никотинамид аденин динуклеотид фосфат диафоразата (NADPH-d) индиректно показаха промени в разпределението на NO в различните зони на МПД в зависимост от възрастта. Ясно пролича връзката между количественото разпределение на NADPH-d-реактивните клетки, клиничната картина, МРТ-находка и степента на дегенеративните промени. Количеството на маркерите бе слабо изразено до около втората-третата декада на живота. При дискови хернии количеството на NADPH-d позитивните клетки значително се увеличава. Най-изразени бяха промените, които настъпват след петата декада на живота, въпреки че подобни изменения се наблюдаваха и в по-млада възраст. Успоредно с появяването на клинични оплаквания и появата на дискови пролапси количеството на позитивните NADPH-d реактивни клетки се увеличаваше. Забелязаха се различия в експресията в отделните части на диска. В периферията на МПД тя бе най-силно изразена.

Научният отчет е приет с **ВИСОКА** оценка по скалата на СМН.

Договор № 16/2008 г. In silico идентифициране на имуногени с паразитен и гъбичен произход

ВОДЕЩ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ: Доц. Ирини Атанас Дойчинова, дхн

БАЗОВА ОРГАНИЗАЦИЯ: Катедра „Химия”, Фармацевтичен факултет

РЕЗУЛТАТИ:

In silico анализът на генома на един патогенен микроорганизъм позволява идентифицирането на потенциални антигени. При това, от първостепенно значение са компютърните алгоритми, използвани за предсказване на антигенност и имуногенност. Съществуващите биоинформатични средства се базират на наслагване на секвенции и не са в състояние да откриват нови антигенни протеини, които не са подобни на досега съществуващите, или притежават антигенност, кодирана по различен начин. С цел преодоляване на тези ограничения, ние разработихме метод за идентифициране на антигени без наслагване на секвенции. Методът се базира

на авто- и кръстосаната ковариантна (auto cross covariance, ACC) трансформация на протеиновите секвенции във вектори с еднаква дължина, отразяващи основните физикохимични свойства на аминокиселинните остатъци. В настоящото изследване този метод беше приложен към протеини с имунопротективни свойства от паразитен и гъбичен произход. При кръстосаното валидиране в 7 групи, получените модели показа много добра предсказваща способност с точност на предикциите 78% за паразитните и 97% за гъбичните протеини. При външното валидиране, 69% от протеините в тестовата група бяха ранкирани в първите 25% от протеома на съответния микроорганизъм.

НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ И ПРОЯВИ:

- Doytchinova IA, DR Flower. Bioinformatic approach for identifying parasite and fungal candidate subunit vaccines. The Open Vaccine Journal 1, 2008, 22-26.
- Doytchinova IA, DR Flower. VaxiJen – a server for in silico prediction of immunoprotective proteins. 17th European Symposium on QSAR in “omics” and Systems biology, Uppsala, Sweden, 21 – 26 September 2008

Научният отчет е приет с **ВИСОКА** оценка по скалата на СМН.

Договор № 45/2008 г. Експресионен профил на факторите на имунния отговор при пациенти с бронхиална астма

ВОДЕЩ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ: Ст.ас. д-р Савина Петрова Хаджидекова

ЧЛЕНОВЕ НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ЕКИП:

- Гл.ас. Иванка Исталианова Димова, PhD
- Д-р Ася Стефанова Гладилова, ординатор, Национална кардиологична болница
- Ас. Елица Чавдарова Бечева
- Аделина Горанова Йосифова, биолог
- Проф. Драга Иванова Тончева, дм, дбн, Катедра по Медицинска генетика

БАЗОВА ОРГАНИЗАЦИЯ: Медицински факултет, Катедра по Медицинска генетика

РЕЗУЛТАТИ:

Комбинираната експресия на 84 гена, кодиращи важни имунологични молекули като интерлевкини, хемокини, рецептори и маркери за лимфоцитна активация беше изследвана при 14 пациента с бронхиална астма и 10 контролни лица. Беше изолирана тотална РНК от периферна кръв и превърната в копиДНК чрез обратна транскрипция. Проведе се количествен PCR в реално време с Human Inflammatory Cytokines & Receptors PCR Array (PAnS-011) от SuperArray – 96 ямкова плака, с RT2 Real-time™ SYBR Green/Rox PCR master mix. Беше използвана технологията на RT2 Profiler PCR Array (фиг.1), съчетаваща предимствата на Real-time PCR анализа и микрочиповата технология за детекция на експресията на голям брой гени

едновременно. Q-PCR се проведе на ABI PRISM 7500 Sequence Detection System; Perkin-Elmer Applied Biosystems, Foster City, CA. Установи се повишена експресия на 7 гена (CCL13, CCL23, CXCL5, CXCL9, CARD18, IL9, SCYE1) при групата с персистираща средно тежка форма на астма спрямо контролната, интермитентната и персистиращата лека форма. Комбинираната повишена експресия на 7-те гена може да служи като маркер при диференцирането на персистиращата тежка форма на астма от по-леките форми. Намери се повишена експресия на нов ген с неясна настояща функция - CXCL9, който би могъл да бъде потенциален кандидат-ген в етиопатогенезата на бронхиалната астма.

НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ И ПРОЯВИ:

- Gladilova AS, SP Hadjidekova, ID Dimova, BB Rukova, DI Toncheva. The combined upregulation of CCL13, CCL23, CXCL5, CXCL9, CARD18, IL9, SCYE1 could serve as a potential biomarker for the moderate persistent asthma. (статията е в процес на подготовка)

Научният отчет е приет с **ВИСОКА** оценка по скалата на СМН.

Договор № 36/2008 г. Определяне значението на мутационния анализ на гена за бета-катенин (CTNНВ1) при пациенти с ендометриален карцином
ВОДЕЩ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ: Проф. Ваньо Иванов Митев, Д.бн.

ЧЛЕНОВЕ НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ЕКИП:

- Дарина Веселинова Константинова, магистър, Катедра химия и биохимия
- Радка Петрова Кънева, дб, Катедра химия и биохимия
- Атанаска Величкова Миткова, дб, Катедра химия и биохимия
- Румен Георгиев Димитров, дм, СБАЛАГ “Майчин дом” II гинекологична клиника
- Доц. Елиза Иванова Тюфекчиева, дм, СБАЛАГ “Майчин дом” I гинекологична клиника
- Сашка Иванова Райчева, дм, Център по клинична патология “АГ-лаборатория” МБАЛ “Александровска”

БАЗОВА ОРГАНИЗАЦИЯ: Катедра медицинска химия и биохимия, МФ, МУ – София
РЕЗУЛТАТИ:

Настоящото проучване определи честотата на мутации в гена за бета-катенин при пациенти с ендометриален карцином. Изпозвана бе широка извадка от биопсични материали - 115 от ендометриален карцином и 8 от хиперплазия на ендометриума. Екзон 3 на гена бе директно секвениран. Установихме мутационна честота от 15.6% което отговаря на посоченото в литературата. Мутации не бяха установени при случаите на хиперплазия. Възрастта при диагноза не се различаваше съществено между случаите със и без мутация. Средната възраст при пациентите с мутация е 59.7 години а при

тези без мутация - 63.2 години. Мутации не бяха установени при тип II тумори. В заключение, мутации в гена за бета-катенин са сравнително често събитие при ендометриален карцином и по-конкретно при тумори от тип I. Значението им при хиперплазия на ендометриума не е доказано.

Научният отчет е приет с *ДОБРА* оценка по скалата на СМН.

Договор № 26/2008 г. Проучване ролята на полиморфизмите в туморния некрозен фактор-алфа (TNF- α) за патологията на дерматомиозита в България

ВОДЕЩ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ: Гл.ас. Любомир Асенов Дурмишев

ЧЛЕНОВЕ НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ЕКИП:

- Проф. Иво Маринов Кременски, дм, НГЛ, УСБАЛАГ “Майчин дом”
- Проф. Николай Константинов Цанков, доктор, Клиника по дерматология и венерология
- Ас. Радка Петрова Кънева, доктор, Катедра медицинска химия и биохимия; ЦММ
- Зорница Ганчева Каменарска, дф, ЦММ
- Радослава Боянова Саръева, дб, ЦММ
- Станислава Иванова Димитрова, лаборант, ЦММ

БАЗОВА ОРГАНИЗАЦИЯ: Клиника по дерматология и венерология, МФ, МУ-София
РЕЗУЛТАТИ:

Изследването е първи по рода си опит за изясняване на генетичните основи на дерматомиозита у възрастни при български пациенти. За целта беше анализирана асоциацията на шест полиморфизма в TNF- α гена (-238G/A, -308G/A, -857C/T, -863C/A, -1031T/C и +489G/A) със заболяването. В изследването бяха включени 23 пациента с дерматомиозит у възрастни, 15 със системен лупус еритематозус и 41 неродствени контроли, които съответстват на болните по пол, възраст и етническа принадлежност. Полиморфизмите бяха определени посредством RFLP анализ. Поради малкия брой изследвани пациенти нито един от изследваните полиморфизми не можа да достигне статистическа значимост, но генотипът TNF- α -1031C/C показва тенденция за асоцииране с дерматомиозита у възрастни [p 0.125, OR 4.0 CI 0.34-46.68] и системния лупус еритематозус [p 0.068, OR 6.3, CI 0.52-75.34]. Честотата на TNF- α 238 A алелът се оказва много ниска в българската популация за разлика от останалите европейски популации, за които е докладвана честота от около 7%. От всички изследвани индивиди, един единствен пациент със системен лупус еритематозус се оказа носител на TNF- α 238 A алела. Генотипът TNF- α -857 G/G [p 0.015, OR 6.19, CI 1.24-30.96] и алелът -857 G [p 0.021, OR 4.82, CI

1.06-22.0], както и генотипът TNF- α +489 G/G [p 0.049, OR 3.8, CI 0.93-15.53] и алейтът TNF- α +489 G [p 0.059, OR 3.1 CI 0.85-11.28] показват тенденция за асоциация със системния лупус еритематозус, но не и с дерматомиозита у възрастни.

НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ И ПРОЯВИ:

- Dourmishev LA, Dourmishev AL. Dermatomyositis: Advances in Recognition, Understanding and Management; Springer-Verlag Berlin and Heidelberg, 2009, XVII, 354 p. ISBN: 978-3-540-79312-0 (монография)
- Dourmishev LA. Dermatomyositis: update 2009. 10th International Congress of Dermatology, Prague May 20-24, 2009 (пленарен доклад на поканен автор).
- Dourmishev LA. Idiopathic inflammatory myopathies: classification and assessment of the cutaneous manifestations. IV Congress of Dermatovenerologists of Macedonia with International Participation, Ohrid, Macedonia, September 23-26, 2009 (доклад).

Научният отчет е приет с **ВИСОКА** оценка по скалата на СМН.

Договор № 23/2008 г. Въвеждане на молекулярно-биологичен днк метод за диагностика на хорвата на хънтингтон в България

ВОДЕЩ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ: Биляна Георгиева Георгиева, доктор.

ЧЛЕНОВЕ НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ЕКИП:

- Проф. Ваньо Иванов Митев, дбн, Катедра по Медицинска Химия и Биохимия,
- Гл.ас. Албена Първанова Тодорова, дб, Катедра по Медицинска Химия и Биохимия
- Тихомир Първанов Тодоров, докторант; Катедра по Медицинска Химия и Биохимия
- Борислава Минчева Талева, биолог, Катедра по Медицинска Химия и Биохимия

БАЗОВА ОРГАНИЗАЦИЯ: МФ, Катедра по Медицинска Химия и Биохимия

РЕЗУЛТАТИ:

С работата по настоящия проект успешно бяха въведени у нас молекулярно генетични ДНК методи за диагностика на болни с хорва на Хънтингтон. Това е тежко автозомно доминантно прогресивно невродегенеративно заболяване асоциирано с хорейчни движения, двигателни и психиатрични отклонения и деменция, дължащо се на експанзия на тринуклеотидния повтор СAG (полиглутаминов повтор), локализиран в екзон 1 в гена IT15 (HTT). Нормално при здрави индивиди броят на СAG-повторите е ≤ 35 , а при патология броят им нараства над 36 копия, като пенетрантността варира. Въведеният от нас диагностичен подход се основава на техниката на полимеразна верижна реакция, провеждана при високо съдържание на бетаин в реакционната смес, с което се осигурява успешно размножаване на

фрагменти съдържащи тринуклеотидния повтор (CAG)_n. Получените амплификати могат да се контролират чрез разделне в агарозна електрофореза и визуализират с етидиев бромид, а точния брой на повторите се определя прецизно чрез трансфер на амплификационните продукти по Southern и хибридизирани с DIG-белязана (CAG)₅-сонда или чрез разделяне на продуктите посредством капилярна електрофореза на автоматичен секвенатор. В проучването бяха включени 7 неродствени български семейства, като диагнозата хореа на Хънтингтон бе потвърдена при 8 болни, при един пациент диагноза HD беше отхвърлена и 5 здрави индивида бяха определени като носители на патологичната експанзия. Описаният диагностичен подход осигурява бърза, евтина, лесна и точна диагностика, с което се осигурява адекватна генетична консултация и профилактика на заболяването в семействата с хореа на Хънтингтон.

НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ И ПРОЯВИ:

- Т Todorov, A Todorova, B Georgieva, V Mitev. A unified rapid PCR method for detection of normal and expanded trinucleotide alleles of CAG repeats in Huntington Chorea and CGG repeats in Fragile X syndrome. Genetics and Molecular Biology, 2009, submitted
- A Todorova, T Todorov, B Georgieva, A Kirov, L Angelova, S Kalenderova, V Mitev. PCR of (CAG)_n repeats in Bulgarian Huntington chorea patients. Presentation Number: P12.090. European Human Genetics Conference, May 23-26, 2009 - ACV, Vienna, Austria. Eur J Hum Genet, 2009,17(Supl 1):328-329.

Научният отчет е приет с **ОТЛИЧНА** оценка по скалата на СМН.

Договор № 15/2008 г. Анализ на големи геномни делеции, инсерции и пренареждания в MLH1 и MSH2 гените при български пациенти с колоректален карцином

ВОДЕЩ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ: Ст.ас. Радка Петрова Кънева, дб

ЧЛЕНОВЕ НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ЕКИП:

- Проф. Иво Маринов Кременски, дмн, СБАЛАГ “Майчин дом”
- Атанаска Величкова Миткова, Доктор, Молекулярен биолог, ЦММ
- Тая Кирилова Кадийска, Доктор, Молекулярен биолог, ELTA'90M
- Дарина Веселинова Константинова, Докторант, Катедра „Химия и биохимия”,
- Проф. Дамян Николов Дамянов, дм, Клиничен център по гастро-ентерология, Хирургична клиника, УМБАЛ „Царица Йоанна”
- Емил Костадинов Вълчев, докторант, Клиничен център по гастроентерология, Хирургична клиника, УМБАЛ „Царица Йоанна”
- Доц. Татяна Иванова Влайкова, дм, Катедра „Химия и биохимия”, МФ, Тракийски Университет, Ст. Загора

- Доц. Мая Вladoва Гълъбова, дм, Катедра „Обща и клинична патология”, МФ, Тракийски Университет, Ст. Загора
БАЗОВА ОРГАНИЗАЦИЯ: МФ, Катедра по Акушерство и Гинекология, СБАЛАГ Майчин дом”, Национална Генетична Лаборатория, ЦММ

РЕЗУЛТАТИ:

Установено е, че причината за значителен процент от герминативните HNPCC мутации са делеции, инсерции и пренареждания на един или повече екзони в MLH1 и MSH2 гените. В настоящото изследване беше проведен MLPA анализ за наличие на големи геномни промени в MLH1/MSH2 гените при 38 български пациенти с КРК, при които не бяха открити епигенетични промени и мутации с традиционните методи за мутационен скрининг. Честотата откритите геномни промени беше 15.8%, аналогично на данните, получени при изследване на други популации. Бяха открити 3 делеции в MLH1 (7.8%): del MLH1 ex 7 при пациент с КРК от семейство със синдром на Линч; del MLH1 ex 9-14 и del MLH1 ex 2, съответно при две жени със спорадичен КРК и ранно начало на заболяването. Намерените геномни промени в MSH2 (7.8%) бяха dup MSH2 ex 9, открита в двама пациенти от две различни семейство със синдром на Линч и del MSH2 ex 3 при един пациент със спорадичен КРК. Всички случаи с делеции/дупликации корелират с висока степен на микросателитна нестабилност. В заключение, комбинирането на MLPA с конвенционалните методи за мутационен анализ, би довело до откриване на пълния спектър от мутации не само при пациенти с КРК, но и при други заболявания в Българската популация.

НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ И ПРОЯВИ:

- Vlaykova T et al. (2009) DNA mismatch repair system in sporadic colorectal cancer. Scientific conference with an international participation “Stara Zagora-2009”, Stara Zagora, Book with reports, 8:320-327.
- Mitkova, AV et al. Microsatellite instability and promotor hypermethylation of MLH1 and MSH2 in Bulgarian patients with sporadic colorectal cancer. European J. Human Genet. 2008;16(2): 193.

Научният отчет е приет с **ВИСОКА** оценка по скалата на СМН.

Договор № 28/2008 г. Микроструктурни небалансирани геномни промени при пациенти с идиопатично умствено изоставане

ВОДЕЩ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ: Проф. Драга Иванова Тончева, дбн,

ЧЛЕНОВЕ НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ЕКИП:

- Гл.ас.Д-р Радослава Василева Въжарова, Катедра по Медицинска генетика
- Гл.ас.Д-р Иванка Исталиянова Димова, дм, Катедра по Медицинска генетика
- Ст.ас. Д-р Савина Петрова Хаджидекова, Катедра по Медицинска генетика

- Доц. Радка Тинчева, дм, Клиника по ендокринология, диабет и генетика
- Ст.ас. Д-р Даниела Авджиева, Клиника по ендокринология, диабет и генетика
- Доц. Силвия Асенова Шопова, Детска клиника „Александровска”

БАЗОВА ОРГАНИЗАЦИЯ: Медицински факултет, Катедра по Медицинска генетика

РЕЗУЛТАТИ:

Десет пациента с умствено изоставане (УИ), изоставане в развитието (ИР) и вродени малформации (ВМ) с неизвестен произход бяха изследвани с високорезолутивен микрочипов ДНК анализ (array CGH). Използвани са микрочипове с две субповета, съдържащи 4400 ВАС-клона с резолюция 565b Kb ДНК(BlueGnome, Cambridge, UK). Приложен е допълнителен FISH анализ с ВАС –клонове за валидиране на находката от array CGH. Специфични фенотипно значими геномни аберации бяха открити при 5 от изследваните пациенти. В първия случай (момче с ИР и ВМ) намерихме де ново del(9)(p24.2;p23) и dup(8)(q24.22;q24.3). FISH – експеримент с ВАС – клон потвърди находката. При втория пациент (момиче с ИР и ВМ) открийхме dup(1)(q42.3;q44) и del(6)(q25;q27). Предложен е потенциален кандидат- ген за агенезията/ хиполазията на корпус калозум. Третото дете показа 2,2 Mb делеция в (18)(p11.22;p11.21) – региона и амплификация в 6q16.1 – сублента. При четвъртия случай се установи 1,362 Mb амплификация, обхващаща 16p11.2 – локуса и при последното дете array CGH разкри делеция на 639,2 Kb в 14q23.3 - региона. Резултатите от нашето проучване показват, че array CGH –анализът: удвоява степента на детекция на небалансирани геномни изменения; дава възможност за установяване на генотип – фенотипни корелации и идентифициране на нови кандидат –гени; установява полиморфни варианти в броя копия (CNVs); позволява точното определяне на локуса и размера на хромозомната аберация.

НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ И ПРОЯВИ:

- Hadjidekova SP et al. De novo partial monosomy 9p del(p24.2;p23) and partial trisomy 8q dup(q24.22;q24.3) revealed with array based comparative genomic hybridization. Prepared for submitting for publication.
- Хаджидекова СП и др. Частична тризомия (1)(q42.3;q44) и монозомия (6)(6q25.3;6q27), разкрити с микрочипова геномна хибридикация при дете с неясен малформативен синдром. Подготвена за изпращане за публикуване.
- Hadjidekova SP et al. Genome-wide array-CGH screening in a patient with severe developmental delay and congenital abnormalities. Bulgarian-Japanese Symposium. Genomics and Proteomics in Personalized Medicine. Sofia, Bulgaria, March 19-20, 2009. 39 -39
- Hadjidekova SP et al. Detection of pathologic cryptic chromosomal imbalances by array- cgh in two patients with developmental delay and congenital malformation. 8th Balkan Meeting on Human Genetics. Cavtat- Dubrovnik, Croatia, May 14-17, 2009. 84-85
- Hadjidekova SP, Avdjieva-Tzavella DM et al. Array CGH identified rare chromosomal micro-imbalances in three patients with congenital malformations

and mental retardation. 4th Eastern European Conference for Rare Diseases and Orphan Drugs “Together for Integrative Approach to Rare Diseases”. 13-14 June 2009 Plovdiv, Bulgaria.

Научният отчет е приет с **ОТЛИЧНА** оценка по скалата на СМН.

Договор № 24/2008 г. MLPA анализ за откриване на големи делеции и дупликации в дистрофиновия ген. Скрининг при български пациенти с мускулна дистрофия тип Дюшен/Бекер

ВОДЕЩ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ: Гл.ас. Албена Първанова Тодорова, доктор

ЧЛЕНОВЕ НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ЕКИП:

- Проф. Ваньо Митев, дби, Катедра по Медицинска Химия и Биохимия, ЦММ
- Ас. Биляна Георгиева, доктор, Катедра по Медицинска Химия и Биохимия
- Тихомир Тодоров, докторант, Катедра по Медицинска Химия и Биохимия

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

РЕЗУЛТАТИ:

В настоящия проект с MLPA (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification) метод бяха изследвани общо 24 неродствени семейства с клинична диагноза мускулна дистрофия Дюшен/Бекер (ДМД/БМД); 3 от семействата са без индексен пациент. Този метод позволява търсене на големи делеции/дупликации в дистрофиновия ген - най-честата генетична причина за ДМД/БМД. Изследваните 21 болни момчета по тежестта на клиничната изява са класифицирани като: 17 ДМД, 3 БМД, 1 ИМД (интермедиерна форма). Изследвани са и 25 жени от рисковите фамилии, за определяне на носителския им статус. При 3 семейства, MLPA анализът не откри дефект, поради което те бяха подложени на директно секвениране на дистрофиновия ген. При 23 от изследваните 24 семейства (95.8%) бяха открити мутации: 16 делеции (69.6%), 5 дупликации (21.7%), 2 точкови мутации (8.7%) (едната от които непубликувана в световната литература). При 1 пациент (4.2%) не беше открита мутация в дистрофиновия ген. И при 3-те семейства без индексен пациент, изследването беше проведено върху майките на починалите момчета и бяха идентифицирани делеции. От 25-те изследвани жени към рисковите фамилии, директният MLPA анализ определи 15 носителки и 10 неносителки на съответен молекулен дефект. Настоящото изследване показва, че MLPA анализът в комбинация с директно секвениране позволява изясняване на генетичния дефект при повече от 95% от ДМД/БМД случаите. Тези методи могат да се използват и за директно изясняване на носителския статус при жени, както и за диагностика във фамилии с липсващ индексен пациент. По този начин голяма група Български пациенти е подготвена за адекватна генна терапия в бъдеще.

НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ И ПРОЯВИ:

- Todorova A, Todorov T, Georgieva B, Lukova M, Guerguelcheva V, Kremensky I, Mitev V.
MLPA analysis/complete sequencing of the DMD gene in a group of Bulgarian Duchenne/Becker muscular dystrophy patients. Neuromuscul. Disord. 2008, Aug;18(8):667-70.
- Todorova A, Guerguelcheva V, Genova J, Mihaylova V, Todorov T, Tchamova T, Georgieva B, Kremensky I, Tournev I and Mitev V. Molecular diagnostics of Bulgarian Duchenne/Becker muscular dystrophy patients by MLPA/direct sequencing. Preparation for gene therapy. Balkan Journal of Medical Genetics, submitted.
- Genova J, Todorova A, Todorov T, Tournev I, Guerguelcheva V, Mihaylova V, Kremensky I, Mitev V. (2009). Molecular diagnostic of Duchenne/Becker muscular dystrophy in Bulgaria preparation for gene therapy by MLPA analysis, Paediatrica Croatica, 2009, 53 (suppl 2) MBB-89, 64. 8th Balkan Meeting on Human Genetics, May 14-17, 2009, Cavtat-Dubrovnik, Croatia.

Научният отчет е приет с **ОТЛИЧНА** оценка по скалата на СМН.

Договор № 14/2009 г. Честота и характер на мутациите в гена WT1 при пациенти със стероид-резистентен нефротичен синдром в България
ВОДЕЩ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ: Олга Живанова Белчева, доктор
ЧЛЕНОВЕ НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ЕКИП:

- Доц. Анелия Христова Буева, дм, Клиника по детска нефрология и хемодиализа, Катедра по педиатрия
- Станислава Иванова Димитрова; магистър; лаборант; ЦММ
- Проф. Емил Георгиев Симеонов, дм, Клиника по педиатрия, Александровска болница
- Проф. Иво Маринов Кременски, дм, Национална генетична лаборатория, СБАЛАГ „Майчин дом” / ЦММ

БАЗОВА ОРГАНИЗАЦИЯ: Медицински факултет, СБАЛАГ „Майчин дом”, ЦММ
РЕЗУЛТАТИ:

СРНС (стероид-резистентен нефротичен синдром) е тежка форма на нефротичен синдром, която се характеризира с липса на отговор към терапия с кортикостероиди. Ограничените възможности за лечение определят повишения риск от появата на усложнения и развитието на бъбречна недостатъчност при засегнатите деца, и обясняват научния интерес към генетичните основи на болестта. Настоящият проект е първи по рода си опит в България за определяне на ролята на WT1 мутациите за патологията на СРНС. В изследването бяха включени 14 деца със СРНС, предварително изследвани за мутации в гена NPHS2. За всеки от пациентите бяха секвенирани екзоните и екзон-интронните граници на гена WT1. При едно от

изследваните деца, момиче, бе открита хетерозиготна нуклеотидна замяна C1184T в екзон 9, която се изразява в субституцията Ser395Tyr на белтъчно ниво. Тази замяна засяга консервативна аминокиселина във функционално важен домен на белтъка. Тъй като замяната C1184T не бе открита при повече от 40 здрави хромозоми, стигнахме до заключението, че тя е болестотворна доминантна мутация имаща отношение към патологията на СРНС. Изясняването на точния ефект на мутацията върху ролята на WT1 за развитието и диференциацията на клетките на бъбрека налага провеждането на допълнителни изследвания с помощта на компютърно моделиране и функционални анализи.

Научният отчет е приет с **ВИСОКА** оценка по скалата на СМН.

Договор № 34/2008 г. Скринингов анализ на аминокиселини и полиамини в плазма и урина с цел ранна диагностика на Gyrate atrophy

ВОДЕЩ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ: Стефан Светозаров Петров

ЧЛЕНОВЕ НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ЕКИП:

- Проф. Д-р Ваньо Иванов Митев, Катедра "Медицинска химия и биохимия"
- Людмила Владимирова Матева, химик, кат." Медицинска химия и биохимия"

БАЗОВА ОРГАНИЗАЦИЯ: МФ, Кат." Медицинска химия и биохимия"; Здраве 2, София 1431

РЕЗУЛТАТИ:

Разработихме нов и чувствителен ВЕТХ-метод с флуоресцентна детекция за едновременен анализ на аминокиселини и полиамини в плазма и урина без предварителна обработка на пробите, след предколонна дериватизация с Fmoc-Cl. Градиента на разделянето е в рамките на 75 мин. Резултатите показват добра линейност в калибрационния интервал от 5–100 μM и линеен коефициент r^2 по-голям от 0.95. Чувствителността на метода - LOQ е в интервала 333–1300 fmol и LOD 98–390 fmol за 20 микролитра инжектирана проба. Репродуктивността на метода изразена чрез R.S.D. е от 1.33 до 4.89%. Като вътрешен стандарт използвахме 2-аминохептанова киселина.

Научният отчет е приет с **ОТЛИЧНА** оценка по скалата на СМН.

Договор № 33/2008 г. Измерване на плазмените и уринарни нива на норметанефрин и метанефрин като високо чувствителен тест за детектиране на предиспозиция към феохромоцитомата при пациенти с болест на von Hippel–Lindau и МЕН синдром

ВОДЕЩ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ: Людмила Владимирова Матева

ЧЛЕНОВЕ НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ЕКИП:

- Проф. Ваньо Иванов Митев, Катедра ” Медицинска химия и биохимия”
- Ас. Стефан Петров, химик, Катедра ” Медицинска химия и биохимия”

БАЗОВА ОРГАНИЗАЦИЯ: МФ, Кат. ”Медицинска химия и биохимия”; Здраве 2, София 1431

РЕЗУЛТАТИ:

Катехоламините и метанефрините играят важна роля за информацията за трансмисията и регулацията на метаболизма в човешкото тяло. Количественото определяне на катехоламините и метанефрините са важни от диагностична гледна точка за голям брой заболявания като хипертензия, феохромоцитом, болест на von Hippel–Lindau, множествена ендокринна неоплазия тип 2, невробластом, болест на Паркинсон, Алцхаймер и др. Използвахме ВЕТХ-метод с флуоресцентна детекция за анализ на концентрациите на катехоламини и метанефрини в проби от плазма и урина. Концентрациите на катехоламини и метанефрини в проби от плазма и урина бяха сравнени при здрави доброволци и при пациенти с феохромоцитом, болест на von Hippel–Lindau, множествена ендокринна неоплазия тип 2.

Научният отчет е приет с **ДОБРА** оценка по скалата на СМН.

Споразумение № 5/2008 г. по Договор № 4/2007 г. Промени на цитоскелета на епителните клетки на стомашната лигавица в резултат на взаимодействието с *Helicobacter pylori*

ВОДЕЩ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ: Доц. Зоя Ангелова Спасова, дм

ЧЛЕНОВЕ НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ЕКИП:

- Доц. Васил Дончев Дончев, дм, Катедра по анатомия, хистология и ембриология
- Доц. Людмила Боянова Георгиева, дм, Катедра по микробиология

БАЗОВА ОРГАНИЗАЦИЯ: МФ–София: Катедра Вътрешни болести; УМБАЛ “Св. Иван Рилски”, Клиника по гастроентерология

РЕЗУЛТАТИ:

Инфекция с *H. pylori* доказахме при 19 от изследваните 49 лица (39 %). При останалите не установихме наличие на бактерии с двата използвани диагностични теста. Върху препарати оцветени с флуоресцин фалоидин сравнихме подредбата на актиновите молекули при епителните клетки на

стомаха на пациенти с или без наличие на *H. pylori* инфекция. При епителните клетки на стомаха на пациенти без *H. pylori* актиновите молекули бяха разположени непосредствено под клетъчната мембрана. Най-изразена бе реакцията по базалната повърхност на клетката, след това по латералните и страни. Слабо бе струпането на актинови молекули по апикалната повърхност. В препаратите от болни с *H. pylori* инфекция, след третиране с antiCag A антитяло визуализирахме Cag A позитивните бактерии, както и отлагания на анти - Cag A комплекс в епителните клетки. В епителните клетки от стомашна лигавица на инфектираните болни открихме струпане на актина предимно по латералните, в по-малка степен и по базални повърхности на клетките. Установи се силно намаление до пълно изчезване на актина върху апикалната страна. Anti-Cag A комплекс, се наблюдаваше най-вече по базалната повърхност на клетката и в по малко количество по страничните повърхности. Cag A позитивните бактерии откривахме по повърхността на епителните клетки. При пациенти с *H. p.* инфекция, епителите разположени в близост с Cag A позитивните бактерии съдържаха увеличено количеството на актина, в сравнение с клетките разположени далеч от бактериите. Най- често antiVac A/ Vac A позитивни комплекси наблюдавахме в близост с клетъчните мембрани. На места се виждаха клетки, наподобяващи големи вакуоли с интензивно отлагане на Vac A по стената. Обикновено се откриваха като единични клетки. На места се срещаха клетки с много интензивно натоваване с antiVac A/ Vac A комплекси. При тях позитивен бе и материалът разположен във вътрешността на клетката. Позитивираха се и някои клетки разположени в субепителната тъкан. Намерихме паралелно увеличение на фибриларния актин в клетките представляващи високо съдържание на Vac A.

НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ И ПРОЯВИ:

- Спасова З, Дончев В, Боянова Л. Някой промени на цитоскелета на епителните клетки от стомашната лигавица на болни с *H. pylori* инфекция в резултат на Cag A. Българска хепатогастроентерология. 2; 2009 (под печат)
- В момента подготвяме следваща статия третираща нашите резултати относно наличието на актина и Vac A в биопсичен материал от стомашна лигавица от болни инфектирани с *H. pylori*.

Научният отчет е приет с **ВИСОКА** оценка по скалата на СМН.

Договор № 18/2008 г. Роля на невроналната азотен оксид синтаза в регулацията на плазмената ренинова активност и бъбречната екскреторна функция у спонтанно хипертензивни плъхове

ВОДЕЩ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ: Петя Павлова Маркова

ЧЛЕНОВЕ НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ЕКИП:

- Ст.ас. Рене Димитрова Милева-Попова

- Иван Константинов Чакалов, студент
- Георги Стефанов Лютов, студент

БАЗОВА ОРГАНИЗАЦИЯ: Медицински Факултет, Катедра по Физиология

РЕЗУЛТАТИ:

Целта на настоящото изследване беше проучване ролята на невроналната азотен оксид синтаза (nNOS) в регулацията на плазмената ренинова активност (PRA) и бъбречната екскреторна функция у спонтанно-хипертензивни плъхове (SHR). Експериментите бяха проведени на неанестезирани мъжки нормотензивни плъхове Wistar и SHR. Събирането на урина и регистрацията на артериалното налягане беше извършвано в два 40 минутни периода: контролен период и по време на неселективно NOS инхибиране с L-NAME в доза 0.5 mg/kg bolus, последвано от инфузия 0.05 mg/kg/min или селективно nNOS инхибиране чрез венозна инфузия на 7-Nitroindazole (7-NI) в доза 2 mg/kg/h, i.v. Кръвните проби необходими за определянето на PRA бяха събирани през артериалния катетър в края на експерименталния период. PRA беше определяна чрез радиоимунологичен кит (DiaSorin). У нормотензивните плъхове, както неселективното NOS инхибиране, така и селективното инхибиране на nNOS предизвикаха понижаване на PRA ($p < 0.01$). За разлика от нормотензивните плъхове у SHR плазмената ренинова активност беше повлияна само в резултат на селективното nNOS инхибиране ($p < 0.05$). У SHR приложението на 7-NI понижи обема отделена урина ($p < 0.05$). Влиянието на NO, продуциран от nNOS върху водната екскреция у SHR вероятно е резултат на взаимодействието му с различни фактори, въввлечени в хипертонията. У SHR, продуцираният от nNOS азотен оксид участва в регулацията на PRA.

НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ И ПРОЯВИ:

- Lyutov G, I Chakalov. Role of nitric oxide, produced by nNOS in the regulation of Water and electrolyte excretion in spontaneously hypertensive rats. Pharmacology online, 2008, No 2, 543-549.
- Mileva R, P Markova, R Girchev. Changes of plasma renin activity after selective nNOS synthase inhibition in spontaneously hypertensive rats. Trakia Journal of Sciences (in press)
- Lyutov G, I Chakalov. Plasma renin activity after selective and nonselective nitric oxide synthase inhibition in spontaneously hypertensive rats, VIII International Congress of Medical Sciences, Sofia, Bulgaria, 7-10.05.2009, Tribuna Medica 2009, Suppl. to issue 1, p.37.

Научният отчет е приет с **ОТЛИЧНА** оценка по скалата на СМН.

Договор № 30/2008 г. Актуализиране, оптимизиране и разширяване на проучванията върху гените за вирулентност и профилите на резистентност на *Helicobacter pylori* у нас

ВОДЕЩ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ: Доц. д-р Людмила Боянова Георгиева, дм
ЧЛЕНОВЕ НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ЕКИП:

- Гл.ас. Румяна Донкова Марковска, Катедра «Медицинска микробиология»
- Д-р Даниел Йорданов, ас., Катедра «Медицинска микробиология»
- Д-р Галина Гергова, лекар-ординатор, Катедра «Медицинска микробиология»

БАЗОВА ОРГАНИЗАЦИЯ: Катедра по микробиология, МФ, МУ-София
РЕЗУЛТАТИ:

Първичната резистентност на *H. pylori* у нас беше в границите на европейските, но по-висока към amoxicillin и tetracycline и по-ниска към metronidazole при децата. Честотата на първичната clarithromycin резистентност се повиши 1.8 пъти за 12 години. Установена беше необичайна множествена резистентност на *H. pylori* при лекувани и нелекувани възрастни и нелекувани деца. Профилите на чувствителност на *H. pylori* са вече непредсказуеми и това налага широкото използване на културелния метод за определяне на резистентността. Разработен е рутинен метод за тестване на граничните стойности на антибактериални средства (МГС) към *H. pylori*, който показва голямо съвпадение (90.6-98.6%) с E теста и МРСА. Резултатите от МДДМ и E теста показаха добро съвпадение (88.8-97.5%) за clarithromycin с erythromycin 15 µg/диск, amoxicillin с ampicillin 10 µg/диск и tetracycline с tetracycline 30 µg/диск (за последния при гранична стойност <25 mm), което може да бъде от полза за рутинната диагностика. Гените jhp0917 и jhp0918 не бяха свързани само в около 3% от щамовете. Честотата на dupA в общата група пациенти беше 33.1%, а при болните с инфекции от единичен щам беше 31.4%. Честотата на dupA у нас е по-ниска от тази в САЩ, Белгия, и Швеция. Не бяха намерени значими различия в честотата на dupA гена между болните с дуоденални язви и останалите пациенти. Не беше установена връзка на dupA с sagA статуса и vacA s1 генотипа, с пола и щамовата резистентност към metronidazole и към clarithromycin. Важно е обаче, че имаше различия в честотите на dupA –позитивните щамове според възрастовите групи. В общата група пациенти и при болните с инфекция от единичен щам, честотата на dupA –позитивните щамове при децата (61.5% и съотв. 58.3%) беше по-висока спрямо възрастните на >65 г. (26.7% и съотв. 19.2%). Тази разлика би могла да се обясни със загуба на гена в хода на дългогодишната инфекция. Използването на праймерите на Broutet et al. (2001) подобри детекцията на sagA статуса на 16.1% от щамовете като статусът на гена беше определен като позитивен вместо фалшиво негативен в 9.7% и слабо позитивния резултат беше потвърден като позитивен в 6.5% от щамовете.

НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ И ПРОЯВИ:

- Boyanova L, Markovska R, Yordanov D, Marina M, Ivanova K, Panayotov S, Gergova G, Mitov I. High prevalence of virulent *Helicobacter pylori* strains in symptomatic Bulgarian patients. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2009 (in press).
- Boyanova L. Prevalence of multidrug-resistant *Helicobacter pylori* in Bulgaria. *J. Med. Microbiol*. 2009; 58 (Pt 7): 930-935.
- Боянова Л, Панов Вл, Йорданов Д, Марковска Р, Гергова Г, Митов И. Проучване на екстраоралната локализация на *Helicobacter pylori*. *Педиатрия*. 2009; XLIX (№ 1): 31-35.
- Boyanova L, Stephanova-Kondratenko M, Mitov I. Anti-*Helicobacter pylori* activity of *Lactobacillus delbrueckii* subsp. *bulgaricus* strains: preliminary report. *Lett Appl Microbiol*. 2009; 48 (5): 579-584.
- Kamburov V, Boyanova L, Petrova M, Tadjer M, Manova G, Tadjer S, Krastev Z. Could we assess *Helicobacter pylori* infection in bloody stomach content? *GI Endoscopy- standards & innovations. Falk symposium*. (p. 45) September 18-19 2008, Maintz, Germany.
- Боянова Л, Р Марковска, Д Йорданов, Г Гергова, З Спасова, Р Николов, Л Давидков, В Камбуров, Хр Желев, Н Кацаров, Е Лазарова, И Митов. Фактори на вирулентност в шамовете *Helicobacter pylori* и тяхната честота при симптоматични пациенти. (доклад) 7ми Национален Конгрес по клинична микробиология и инфектология на Българската асоциация на микробиолозите. Велико Търново, 08-10 май 2009 г.

Научният отчет е приет с **ОТЛИЧНА** оценка по скалата на СМН.

Споразумение № 3/2008 г. по Договор № 22/2007 г. Проучване на рисковите фактори и високорисковите групи за антибактериална резистентност и вирулентност на *Helicobacter pylori* у нас
ВОДЕЩ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ: Доц. Людмила Боянова Георгиева, дм
ЧЛЕНОВЕ НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ЕКИП:

- Гл.ас. Румяна Донкова Марковска, дм
- Д-р Галина Мильова Гергова, ординатор
- Д-р Даниел Валентинов Йорданов

БАЗОВА ОРГАНИЗАЦИЯ: МФ, Катедра медицинска микробиология
РЕЗУЛТАТИ:

Проучена беше първичната антибактериална резистентност на *H. pylori* при 266 пациенти с гастродуоденални заболявания, попълнили необходимите анкети. Беше установена резистентност към всички изследвани антибактериални средства. Определени бяха социално-демографските фактори за първична резистентност на *H. pylori*. Рискови фактори за резистентност към metronidazole бяха неязвеното заболяване на пациента и местораждането в градовете. Болничният център е възможен рисков фактор за

резистентност към clarithromycin. Резистентността на *H. pylori* у нас, както и в някои други страни по света, става все по-малко предсказуема и трябва да бъде постоянно мониторирана. Познаването на рисковите фактори за резистентност на *H. pylori* може да улесни терапевтичния избор за ерадикация на инфекцията и препоръките за културелно изследване и тестване на щамовата чувствителност при болни от високорисковите групи. Резултатите с PCR показаха висока честота на вирулентния алел *iceA1* (67.6%) и на *oirA* в активно (функционално) състояние (80.0%) което е тревожно и което говори за висока честота на вирулентните щамове *H. pylori* у нас. *iceA1* беше често асоцииран с други фактори на вирулентността на *H. pylori*, *saqA* и *vacA s1*, както и с чувствителността към clarithromycin. Бяха установени данни за гена *oirA* във функционално състояние (включен) в 80% от щамовете, като от тези случаи бяха намерени най-често 6 СТ повторения (в 10 случая). Генът *oirA* не беше свързан с по-тежката клинична изява на инфекцията. Високата честота (80%) на щамовете с *oirA* ген в рамката показва висока честота на вирулентните щамове *H. pylori* у нас. Най-честата точкова мутация, свързана с резистентност на *H. pylori* към clarithromycin беше A2143G и както по литературни данни, тя беше свързана с по-ниските стойности на МПК на clarithromycin, докато по-рядката мутация A2142G беше свързана с МПК на clarithromycin ≥ 64 mg/L. Реакцията алел специфичната PCR и особено RFLP трябва да се оптимизират. Бъдещи проучвания трябва да установят ролята на смесените щамове, резистентните субпопулации, ефлуксните помпи и други мутации.

НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ И ПРОЯВИ:

- 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, Пиева J, Gergova G, Spassova Z, Nikolov R, Davidkov L, Evstatiev I, Kamburov V, Katsarov N, Mitov I. Evaluation of clinical and socio-demographic risk factors for antibacterial resistance of *Helicobacter pylori* in Bulgaria. *J. Med. Microbiol.* 2009;58(1):94-100.
- Boyanova L, Gergova G, Jelev C, Lazarova E, Panteleeva E, Yaneva P, I Mitov I. Case reports of *Helicobacter pylori* infection associated with multi-drug resistant strains in children. *Probl. Inf. Parasit. Dis.* 2008;36:16-20.
- Панчева Р, М Георгиева, Л Боянова. Съвременни аспекти на *Helicobacter pylori* инфекция при деца. *Педиатрия.* 2008; XLVIII (3):17-21.
- 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 1) A97.
- Kamburov V, Boyanova L, Tadjer S, Krastev Z. *Helicobacter pylori* and bleeding ulcer: the sooner, the better. Bridging meeting of eage and postgraduate course. 20 october-1 November 2008. Targu-Mures, Romania. *Clujul Medical* 2008; LXXXI, suppl. 2:4.

Научният отчет е приет с **ОТЛИЧНА** оценка по скалата на СМН.

Договор № 20/2008 г. Синтез на нови кумаринови и хидантоинови производни с потенциална биологична активност

ВОДЕЩ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ: Проф. Иво Христов Иванов, дхн

ЧЛЕНОВЕ НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ЕКИП:

- Чл. кор., Проф. Иван Георгиев Пожарлиев, дхн, Лаборатория “Физична органична и изчислителна химия”, ИОХ-ЦФ, БАН
- Доц. Николай Дамянов Данчев, дм, Катедра по фармакология, фармакотерапия и токсикология
- Ст.ас. Виолина Трифонова Стоянова, доктор, Катедрата по органична химия
- Асен Христов Коеджиков, доктор, ст. н. сътр. II ст., ИОХ-ЦФ, БАН
- Николай Георгиев Василев, доктор, ст. н. сътр. II ст., лабораторията по ЯМР спектроскопия, ИОХ-ЦФ, БАН
- Гл.ас. Любомир Димитров Раев, дх, Катедрата по органична химия
- Гл.ас. Георги Цветанов Момеков, дф, Катедрата по фармакология и токсикология

БАЗОВА ОРГАНИЗАЦИЯ: Катедра по органична химия, Фармацевтичен факултет

РЕЗУЛТАТИ:

Синтез на N-заместени 4-аминокумарини. Тази поредица съединения се получава по разработен по-рано от нас метод от 4-хидроксикумарин с първични амини в лед. оцетна киселина, която възпрепятства отварянето на лактонния пръстен. Бяха изследвани подходящите разтворители, реакционното време и другите благоприятни реакционни условия за взаимодействието с аминосъединения, които съдържат и втора функционална група – хидроксилна или аминна. Изненадващо при диамините бе протичащото с висок добив и едновременно със заместителната реакция ацетилиране при втория азотен атом.

Синтез на N-моно- и N,N-дизаместени 4-аминокумарин-3-карбалдехиди. Новите съединения от тази група бяха получени от 4-хлорокумарин-3-карбалдехид и вторични амини. Изучен е механизъмът на изомеризацията на 4-диалкиламинокумарин-3-карбалдехиди в 3-[(диалкиламино)метил]ен]хроман-2,4-диони, при който решаваща е ролята на следи от вода. Освен това бяха проведени нови ориентировъчни експерименти с някои първични амини, неизползвани по-рано, като 1-амино-2-пропанол, циклохексиламин, 4-аминокумарин, аспарагин, водещи до получаването на нови полифункционални съединения. При взаимодействие на 4-хлорокумарин-3-карбалдехид с 6-амино-1,3-диметилаурацил изненадващо бе изолиран тетрацикличен продукт, който е първи случай на комбиниране на двата фармакофорни фрагмента – кумаринов и урацилов – в една молекула.

Получаване на 1-алкил-5,6-дихидрооротови киселини. Алкилдихидрооротовите киселини се синтезират по разработена по-рано от нас четиристайдна обща реакционна схема с добри добиви. Получените съединения служат за синтез на съответните заместени хидантоини. Охарактеризиране на съединенията: Температури на топене, ИЧ, ¹H-ЯМР, ¹³C-ЯМР спектри (включително модерни техники), елементен анализ. Остра токсичност. Използван е статистически анализ за определяне на остра орална токсичност (OECD Test Guideline 425). Получени са стойностите на LD₅₀ в mg/kg т. м. на тестваните десет химични съединения при интраперитонеално прилагане на мъжки мишки. При сравняване на получените резултати за LD₅₀ най-токсична е 1-метилдихидрооротовата киселина, а най-слабо токсични са 4-аминокумариновите проби № 6, 7 и 8. Умеренотоксична е 1-фурфурилдихидрооротовата киселина. Цитотоксична активност. Производните на дихидрооротовата киселина не проявяват цитотоксична активност в изследвания концентрационен интервал, като не се установява 50% потискане на туморно-клетъчната популация при нито една клетъчна линия. Серията от 4-аминокумарини, с различни заместители показва антипролиферативна активност при условията на подбраната експериментална система, но при всички изследвани клетъчни линии, установените стойности на IC₅₀ са значително по-високи от тези на референтното противотуморно лекарство melphalan. Съпоставянето на IC₅₀ стойностите не дава възможност за дефиниране на връзка структура действие, поради малкия брой на съединенията и относително ниската активност. Съединение 9 показва по-изразена активност върху HL-60, KE-37, K-562, с IC₅₀ стойности, като цяло, малко по-ниски от тези на предходната серия от 4-аминокумарини. Двете иминохидантоинови производни IM-1 и IM-3 също проявяват цитотоксична активност върху подбраните клетъчни линии, като независимо от съпоставимите IC₅₀ стойности, IM-3 е неизменно по-активен от IM-1. След 24-часово третиране на на KE-37 клетките с (3в) J-31, (3а) St-4a, (3б) Stt-4b, (7) St-6a, (5r) Stt-6b, (3r) Stt-31, IM-3 и 9 се наблюдава значително натрупване на хистоно-асоцирани ДНК-фрагменти, което свидетелства за индукция на програмирана клетъчна смърт.

НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ И ПРОЯВИ:

- Kadiysky S, S Tikvarski, Zh Georgiev, V Stoyanova, IC Ivanov. Synthesis and Characterization of Some N-Substituted 4-Aminocoumarins, Poster, 16th European Symposium on Organic Chemistry, Prague, July 2009.

Научният отчет е приет с **ВИСОКА** оценка по скалата на СМН.

Договор № 31/2008 г. Културелно идентифициране на пародонтопатогените от субгингивалния биофилм в диагнозата и терапията на тежък пародонтит (таргетност на антимикробното лечение и микробиологичен контрол на ефективността на терапията)

ВОДЕЩ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ: Д-р Галина Мильова Гергова

ЧЛЕНОВЕ НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ЕКИП:

- Ас. Д-р Камен Георгиев Коцилков
- Доц. д-р Христина Лазарова Попова, дм
- Доц. д-р Людмила Боянова Георгиева, дм
- Доц. Д-р Лена Петрова Сечанова, дм
- Ст.ас. Д-р Величка Теодосиева Досева

БАЗОВА ОРГАНИЗАЦИЯ: Медицински университет, Катедра по Микробиология
РЕЗУЛТАТИ:

Микробната етиология на възпалителните пародонтални заболявания обуславя подхода за употребата на антимикробни средства в пародонталната терапия. През последните три десетилетия бяха събрани много данни, предполагащи специфичност на бактериалната инфекция. Концепцията за специфичност на композицията на бактериалните отлагания, както и доказателствата за възможността антибиотичните агенти да постигат концентрации *in vivo*, достатъчни да убият или потиснат пародонтопатогените, обосновават съвременни подходи на допълнителна антимикробна терапия на пародонтита. Настоящото проучване показва, че допълнителната системна антибиотична терапия прибавя допълнителна ефективност на оздравяването в пародонталните тъкани при пациенти с умерен до тежък пародонтит. Таргетната пародонтална терапия в това проучване демонстрира значително по-висока степен на редукция на разпространение на джобовете с най-голяма дълбочина (>7mm) и почти два пъти по-висока степен на редукция на загубата на аташман в сравнение с широкоспектърната антимикробна терапия. Резултатите показват, че при пациенти с умерен до тежък хроничен пародонтит е оправдано идентифициране на пародонтопатогените от пародонталния джоб с цел да се осигури таргетност на пародонталното лечение и така по-успешно елиминиране на микробния фактор, по-голяма редукция на джоба, по-висока степен на печалба на аташман. Този подход може да допринесе за постигане на стабилен пародонтален статус с условия за ограничаване на хирургични процедури и осигуряване на успешно поддържане на пародонталното здраве.

НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ И ПРОЯВИ:

- Kotsilkov K et al. Effectiveness of the target antibiotic administration in the treatment of the severe chronic periodontitis. Part I – microbiological evaluation. Journal of IMAV, Annual Proceeding (Scientific Papers) 2009, Book 2, part Dentistry (Oral and Dental Medicine), 95-101p.

- Boyanova L et al. Microbiological diagnosis of the severe chronic periodontitis. Journal of IMAB, Annual Proceeding (Scientific Papers) 2009, Book 2, part Dentistry (Oral and Dental Medicine), 89 – 94p.
- Kotsilkov K et al. Effectiveness of the target antibiotic administration in the treatment of the severe chronic periodontitis. Part I – microbiological evaluation. 19-th Annual Assembly of IMAB, 7-10May, 2009, Varna, Bulgaria, бр. 4.
- Boyanova L et al. Microbiological diagnosis of the severe chronic periodontitis. 19-th Annual Assembly of IMAB, 7-10May, 2009, Varna, Bulgaria, бр. 3.

Научният отчет е приет с **ОТЛИЧНА** оценка по скалата на СМН.

Договор № 6/2008 г. Синтез, физикохимично и фармакологично изследване на нови платинови комплексни съединения с потенциална противотуморна активност

ВОДЕЩ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ: Гл. ас. д-р Адриана Георгиева Бакалова

ЧЛЕНОВЕ НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ЕКИП:

- Проф. Маргарита Христова Караиванова, дмн, Катедра „Фармакология, фармакотерапия и токсикология”.
- Доц.д-р Дарвин Славчев Иванов, катедра ”Химия”
- Гл.ас.д-р Росен Тодоров Буюклиев, катедра „Органична химия”
- Гл.ас.д-р Георги Цветанов Момеков, катедра „Фармакология, фармакотерапия и токсикология”
- Маг.Фарм. Мая Петрова Кавлакова, докторант в катедра „Химия”
- Маг.Фарм. Христо Пламенов Върбанов. Понастоящем е докторант в гр. Виена, Австрия.

БАЗОВА ОРГАНИЗАЦИЯ: Фармацевтичен Факултет, Катедра „Химия”, Катедра “Органична химия”, Катедра „Фармакология, фармакотерапия и токсикология”.

РЕЗУЛТАТИ:

Синтезирани са две нови органични съединения 3-амино-5-метил-5-(4-пиридил)хидантоин(АМРН) и 3,5-диметил-5-(4-пиридил)хидантоин(ДМРН) и седем нови комплекса на Pt(II) и Pt(IV) със същите съединения, използвани като носещи лиганди. Синтезираното ново хидантоиново производно АМРН е изследвано чрез рентгеноструктурен анализ и е доказана неговата структурна формула. Това съединение е използвано като носещ лиганд при синтеза на четири нови комплекса на Pt(II) и Pt(IV). Геометрията на органичния лиганд и на платиновите комплекси в газова фаза е определена чрез квантовохимичен подход. Структурата на лиганда е изчислена с помощта на хибриден метод на теорията на функционала на плътността (DFT метод) и е сравнена с данните, получени от рентгеноструктурния анализ. Структурата на новите платинови комплекси е

определена със същия DFT метод. Изчислени са и някои физикохимични параметри като диполен момент, HOMO/LUMO енергии и ESP заряди. Полученото ново органично съединение DMPH е използвано като лиганд при синтезирането на нови три комплекса на Pt(II) и Pt(IV) с хлоридни и йодидни аниони като напускащи групи. Определена е моларната електропроводимост на всичките седем комплекса, която недвусмислено доказва, че всички те са неелектролити. Новите съединения са изследвани за цитотоксична активност *in vitro* върху панел от човешки туморни клетъчни линии. За определяне на количествената зависимост „структура-цитотоксична активност“ е използван модела на Free-Wilson. За построяване на модела са ползвани IC₅₀ стойности, получени върху клетъчна линия SKW-3. Резултатите показват, че моделът има добра обясняваща способност, но няма предсказваща такава.

НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ И ПРОЯВИ:

Статии под печат и подготвени за печат

- Bakalova AG et al. Novel Pt(II) and Pt(IV) complexes with 3-amino-5-methyl-5-(4-pyridyl)-2,4-imidazolinedione. Synthesis, physicochemical, chemometric and pharmacological investigation, Inorg. Chim. Acta (in press).
- Bakalova AG et al. New platinum complexes with 5-methyl-5(4-pyridyl)hydantoin and its 3-methyl derivatives. Synthesis, characterization and *in vitro* cytotoxic activity. Quantitative structure-activity relationships, European Journal of Medicinal Chemistry (подготвена за печат).
- Студентът Христо Върбанов участва в Студентска научна сесия за студенти и докторанти през ноември 2008 год. в гр. София, България с доклад на тема „Синтез, хемометрично и фармакологично изследване на нови платинови и паладиеви комплекси с 5-метил-5-(4-пиридил)хидантоин и негови производни“.
- Част от направените изследвания по проекта са включени в дипломната работа на Христо Пламенов Върбанов на тема: „Синтез, хемометрично и фармакологично изследване на нови платинови и паладиеви комплекси с 5-метил-5-(4-пиридил)хидантоин и негови производни“. С тази дипломна работа маг. фарм. Христо Върбанов спечели Първа награда в конкурса „Шимадзу“ на съюза на химиците в България за 2008 год.

Научният отчет е приет с **ОТЛИЧНА** оценка по скалата на СМН.

Договор № 7/2008 г. Синтез и физикохимично охарактеризиране на нови потенциални антигуморни агенти, производни на арилхидразоните, и техни метални комплекси. Фармакологично изследване на новосинтезираните съединения

ВОДЕЩ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ: Доц. Дарвин Славчев Иванов, дх

ЧЛЕНОВЕ НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ЕКИП:

- Боряна Иванова Николова-Младенова, Катедра Химия, Фармацевтичен факултет
- Георги Цветанов Момеков, дф, Катедра по фармакология, фармакотерапия и токсикология

БАЗОВА ОРГАНИЗАЦИЯ: Фармацевтичен факултет, Катедра Химия, Катедра по фармакология и токсикология, МУ-София

РЕЗУЛТАТИ:

Синтезирани и охарактеризирани са нови хомолози на хидразоните – 3-метокси-салицилалдехидбензоилхидразон и 3-метокси-салицилалдехид-4-хидрокси-бензоил- хидразон. Проследени и оптимизирани са условията на комплексообразването на 3-метокси-салицилалдехидбензоилхидразона с металите Zn(II), Co(II), Ni(II) и Cu(II). Новите съединения са изследвани с елементарен анализ, електронна-, ИЧ- и ЯМР-спектроскопия с оглед доказването на техните структури. Строежът и химичните връзки на получените комплексни съединения са определени чрез сравнение на спектрите им с изходните спектри на лиганда. На базата на получените резултати бе доказано, че 3-метоксисалицилалдехид бензоилхидразонът се проявява като тридентатен лиганд при координация с изследваните метални йони. Лигандът m-SBH (L) и неговите комплекси с мед (CuL), никел (NiL) и цинк (ZnL) проявяват изразена цитотоксична активност върху 4 човешки левкемични клетъчни линии. Кобалтовият комплекс не проявява цитотоксична активност. CuL показва най-висока цитотоксична активност, сравнима с тази на m-SBH или дори по-висока, ZnL е по-слабо активен, докато NiL проявява най-слабо изразена цитотоксичност. Третирането на HL-60 клетки с лиганда и с комплексите води до значително обогатяване на цитозола с ДНК-фрагменти, което свидетелства за индукция на апоптоза. Получените данни дават основание да се заключи, че поради изразената цитотоксична и проапоптотична активност m-SBH и неговите координационни съединения CuL и ZnL изискват по-задълбочено фармакологично охарактеризиране.

НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ И ПРОЯВИ:

- Nikolova-Mladenova BI, G Momekov, D Ivanov, Synthesis and cytotoxic activity of 3-methoxy-salicylaldehyde benzoylhydrazone, Anticancer research, 2008, **28**, 3328
- Nikolova-Mladenova BI, G Momekov, D Ivanov, Synthesis and cytotoxic activity of 3-methoxy-salicylaldehyde benzoylhydrazone, 8th International Conference of Anticancer Research ,Kos, Greece, October 17-22, 2008

Научният отчет е приет с **ВИСОКА** оценка по скалата на СМН.

Договор № 4/2008 г. Фитохимично проучване на *Gypsophila trichotoma* Wend. (Caryophyllaceae)**ВОДЕЩ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ:** Проф. Стефан Димитров Николов, дфн
ЧЛЕНОВЕ НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ЕКИП:

- Доц. Илина Николаева Кръстева, дф, Катедра по фармакогнозия
- Гл.ас. Петранка Крумова Здравева, Катедра по фармакогнозия
- Доц. Спирос Константинов, дм, Катедра по фармакология и токсикология
- Гл.ас. Георги Момеков, дф, Катедра по фармакология и токсикология
- Ст.ас. Весела Иванова Балабанова, Катедра по фармакогнозия,
- Теодора Атанасова, лаборант, Катедра по фармакология и токсикология

БАЗОВА ОРГАНИЗАЦИЯ: Фармацевтичен Факултет, Катедра по фармакогнозия
РЕЗУЛТАТИ:

При фитохимично изследване на бутанолен екстракт, получен от корените на *Gypsophila trichotoma* Wend. (Caryophyllaceae), са изолирани три нови сулфатирани сапонини от олеананов тип. Структурата им е определена като: 3-O-sulfoechinocystic acid 28- β -glucopyranosyl ester (**1**), 3-O-sulfooleanolic acid 28- β -glucopyranosyl ester (**2**) и 3-O-sulfoquillaic acid 28- β -glucopyranosyl ester (**3**) на базата на химични и спектрални данни. Антипролиферативната активност на екстракти и пречистени сапонинови фракции е изследвана върху човешки туморни клетъчни линии с помощта на МТТ-тест. Установи се, че бутанолният екстракт и пречистена сапонинова фракция, от която са изолирани сапонините, проявяват най-добре изразена противотуморна активност. С цел култивиране на *Gypsophila trichotoma* е изследвано семенното покълване при различни условия. Установи се, че семената, третирани с гиберелинова киселина и тези, заложили при променлива температура (20°C/4°C), имат най-добра кълняемост (78% и 88%). Процентът на покълване на семената, третирани със солена вода, е нисък (8%), но процентът на растенията, оцелели за засаждане, е най-висок (75%). Веднъж засадени в почвата, растенията се развиват много добре. Някои от покълнеците образуват и генеративно стъбло в края на първата г. от развитието си. Корени и надземни части от *G. trichotoma* (култивирани и диворастящи образци) са анализирани чрез ТСХ за сапонини и съдържание на вторични метаболити.

НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ И ПРОЯВИ:

- Krasteva IN et al. 3-O-Sulfo-triterpenoid Saponins from *Gypsophila trichotoma* Wend. Z. Naturforsch., 64b, 2009, 3, 319-322.
- Balabanova VI et al. Possibility of cultivation and preliminary phytochemical study of endangered *Gypsophila trichotoma* Wend. Comptes rendus de l'Académie bulgare des Sciences – in press
- Krasteva IN et al. Sulfated triterpenoid saponins from *Gypsophila trichotoma* Wend. Fifth Conference on Medicinal and Aromatic Plants of Southeast European Countries, Brno-Czech Republic, September 2-5, 2008. Book of abstracts, p.136.

- Balabanova VI et al. Cultivation and preliminary phytochemical study of endangered for the Bulgarian flora species *Gypsophila trichotoma* Wend. Fifth Conference on Medicinal and Aromatic Plants of Southeast European Countries, Brno-Czech Republic, September 2-5, 2008. Book of abstracts, p. 86.

Научният отчет е приет с **ОТЛИЧНА** оценка по скалата на СМН.

Договор № 46/2008 г. Фитохимичен потенциал на *Linum thracicum* ssp. *thracicum* за продукция на флавоноиди и лигнани

ВОДЕЩ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ: доц. д-р Илиана Илиева Йонкова

ЧЛЕНОВЕ НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ЕКИП:

- Гл. асист. Стефан Цветков Нинов, ФФ, Кат. Фармакогнозия
- Искра Антонова Антонова, Биолог, ФФ, Кат. Фармакогнозия
- Студент Зора Йорданова Георгиева, ФФ, Кат. Фармакогнозия
- Студент Десислава Георгиева Пенкова, ФФ, Кат. Фармакогнозия

БАЗОВА ОРГАНИЗАЦИЯ: ФФ, Катедра по Фармакогнозия и ботаника

РЕЗУЛТАТИ:

За пръв път е проведено фитохимично проучване на вида *Linum thracicum* (Griseb.) Degen ssp. *thracicum*, Linaceae, ендемит за Балканския полуостров и е доказано наличие на няколко групи биологичноактивни вещества: флавоноиди (0,1%), полизахариди (11,53), танини (0,15%). Създадени са ин витро култури от вида, продуциращи лигнани и флавоноиди. От екстракти на интактното растение и от ин витро културите на *Linum thracicum* (Griseb.) Degen ssp. *thracicum*, са изолирани и доказани агликоните подофилотоксин (ПТОХ) и 6-метоксиподофилотоксин (6МРТОХ). Двете съединения, изолирани за пръв път от този растителен вид са идентифицирани посредством HPLC, UV и LC-MS. Изследвана е антипролиферативна активност на агликоните от надземни части на *Linum thracicum* (Griseb.) Degen ssp. *thracicum*, чрез провеждане на МТТ-тест с референтен стандарт антинеопластичния агент етопозид. Екстрактите от *Linum thracicum* (Griseb.) Degen ssp. *thracicum* показват значителна цитотоксичност към всички тествани клетъчни линии.

НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ И ПРОЯВИ:

- D Milanova, I Ionkova, (2009) DPPH radical scavenging activity of fractionated extracts from plant and in vitro cultures from *Linum thracicum* ssp. *thracicum* and *Linum thracicum* ssp. *multiflorum*, *Herba Polonica*, submitted
- Ionkova I. (2008), Aritetralin lignans from in vitro cultures of *Linum thracicum* and their cytotoxic activity, PSE Symposium Natural Products in Cancer Therapy, Naples, Italy, p. P24

Научният отчет е приет с **ВИСОКА** оценка по скалата на СМН.

Договор № 41/2008 г. Изолитране и идентифициране на бензофенони и други фенолни съединения от представители на род *Nyctegium L.* и in vitro проучвания за DPPH-радикал-свързваща и антиоксидантна активност

ВОДЕЩ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ: Герасим Милчев Китанов, Доц. , доктор
ЧЛЕНОВЕ НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ЕКИП:

- Гл.ас. Параскев Тодоров Неделков, дф, Фармацевтичен факултет
- Ст.ас. Димитрина Живкова Желева – Димитрова, дф, Фармацевтичен факултет

БАЗОВА ОРГАНИЗАЦИЯ: Фармацевтичен факултет

РЕЗУЛТАТИ:

Изследвани са тинадесет вида *Nyctegium*, разпространени в България. Няколко известни съединения – бензофеноните анулатофенонозид, ацетиланулатофенонозид, анулатофенон и флавоноидният О-гликозид гуаяверин са изолитрани за първи път от надземната част на *N. maculatum*. В допълнение хиперозид, изокверцитрин и миквелианин бяха изолитрани от същото растение. Структурата на съединенията е установена с помоща на физични и химични методи. Определено е и количественото съдържание на танини и флавоноиди във видовете *Nyctegium*, използвайки съответно Folin-Chicalteu реагент и $AlCl_3$. Количеството на танините варира от 1.30 ± 0.01 mg/100 g dw в *N. elegans* до 8.67 ± 0.02 g/100 g dw в *N. perforatum*. Най-висока концентрация на флавоноиди е установена в *N. cerastoides* (7.64 ± 0.02 g/100g dw), а най-ниска в *N. olympicum* (1.25 ± 0.03 g/100g dw). Метанолни екстракти от видове *Nyctegium* и изолитраните от *N. maculatum* вещества бяха анализирани за радикал-свързваща и антиоксидантна активност, чрез DPPH-, ABTS – тест, тотална антиоксидантна активност (FRAP метод) и FTC метод. Като позитивни контроли се използват бутилхидрокси толуол и аскорбинова киселина. Изокверцитрин и метанолните екстракти от *N. cerastoides*, *N. perforatum* и *N. maculatum* демонстрират най-висока антиоксидантна активност и тези видове са потенциални източници за растителни антиоксиданти.

Научният отчет е приет с **ДОБРА** оценка по скалата на СМН.

Договор № 3/2008 г. Антинеопластични (цитотоксични) ацилфлороглуциноли от български видове *Nyctegium L.* (Жълт кантарион) - биоактивно-направлявано изолитране, структурно определяне и фармакологично охарактеризиране

ВОДЕЩ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ: Параскев Тодоров Неделков, доктор, главен Ас.

ЧЛЕНОВЕ НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ЕКИП:

- Георги Цветанов Момеков, доктор, главен Ас. катедра Фармакология и токсикология
- Герасим Милчев Китанов, доктор, Доц. катедра Фармакогнозия и ботаника
- Димитрина Живкова Желева-Димитрова, доктор, старши Ас. катедра Фармакогнозия и ботаника

БАЗОВА ОРГАНИЗАЦИЯ: Фармацевтичен факултет, катедра Фармакогнозия и ботаника

РЕЗУЛТАТИ:

Неполярни (петролеево етерни и дихлорметанови) и полярни (метанолни) екстракти от 13 български вида *Hypericum* бяха подложени на скрининг за цитотоксичност върху три левкемични клетъчни линии (KE-37, K-562 and HD-MY-Z), използвайки МТТ тест. Всички неполярни екстракти показаха силна до умерена цитотоксична активност с IC_{50} стойности от 4.5 до 167.2 $\mu\text{g/mL}$. Петролеево етерните екстракти сравнени с дихлорметановите са показали еквивалентна или малко по-висока активност. Изключение от това правило правят извлечите от *Hypericum barbatum*, *H. richerii*, *H. rumeliacum*, *H. umbellatum* и *H. tetrapterum*. Метанолните екстракти, с малки изключения са нетоксични в концентрации по-ниски от 200 $\mu\text{g/mL}$. В допълнение, от дихлорметановият екстракт на *Hypericum elegans* Stephan ex Willd. са изолирани две цитотоксични съединения с ацилпхлороглуцинолов характер. С помощта на спектрални методи (ЯМР, ИЧ, УВ, мас) веществата са идентифицирани като (Е)-(2-(3,7-диметилнокта-2,6-диенилокси)-4,6-дихидроксифенил)(фенил)метанон, наименован елегафенон и 7-епиклузианон. Първото съединение е нов природен продукт, докато второто се изолира за първи път от изследвания таксон (*H. elegans*). И двете съединение показват висока цитотоксична активност върху клетъчни линии KE-37, K-562 and HD-MY-Z с IC_{50} стойности 13.9÷16.9 μM за елегафенон и 9.8÷13.6 μM за 7-епиклузианон.

Научният отчет е приет с **ДОБРА** оценка по скалата на СМН.

Договор № 5/2008 г. Проучване върху хепатотоксичността на субстрати, претърпяващи биоактивиране и възможности за повлияване, в изолирани хепатоцити от плъх

ВОДЕЩ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ: проф. д-р Митка Константинова Мичева, дм

ЧЛЕНОВЕ НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ЕКИП:

- Проф. Стефан Димитров Николов, дфн, катедра Фармакогнозия
- Гл. ас. Весела Бисерова Вичева, катедра Фармакология, Фармакотерапия и Токсикология

- Гл. ас. Румяна Любомирова Симеонова, катедра Фармакология, Фармакотерапия и Токсикология
- Доц. Илина Николаева Кръстева, катедра Фармакогнозия
- ст. ас. Магдалена Спасова Кондева-Бурдина, катедра Фармакология, Фармакотерапия и Токсикология

БАЗОВА ОРГАНИЗАЦИЯ: Фармацевтичен факултет, Катедра Фармакология, Фармакотерапия и Токсикология, Лаборатория “Токсикология и лекарствен метаболизъм”

РЕЗУЛТАТИ:

Целта на настоящия проект е да се оцени токсичността на циклофосфамид, бендамустин, кокаин, субстрати на цитохром Р 450, претърпяващи чернодробна биотрансформация и повлияване на токсичните им механизми чрез използването на класическия хепатопротектор силимарин и новоизолирания флавоноид от *Astragalus hamosus* L. - рамноцитрин 4'-β-D-галактопиранозид. Циклофосфамид, бендамустин и кокаин, проявяват концентрационно зависим цитотоксичен ефект. Инкубирането на хепатоцити, изолирани от предварително индуцирани с фенобарбитал плъхове с циклофосфамид и с кокаин, води до задълбочаване на хепатотоксичните им ефекти, което най-вероятно е свързано с участието на изоформи, индуцируеми от фенобарбитал, в техния метаболизъм и токсичност. При бендамустина токсичността не се променя, което потвърждава литературните данни, че той се метаболизира до метаболити с по-слаба токсичност или с близка до майчиното съединение. Ролята на биотрансформацията в цитотоксичността на циклофосфамид и кокаин се доказва и чрез използването на амиодарон, инхибитор на СYP3A, участващ в метаболизма и на двете съединения. Преинкубирането на хепатоцитите с амиодарон, намалява токсичните ефекти на двете съединения, докато токсичността на бендамустина не се променя. При използването на класическия хепатопротектор силимарин и новоизолираният флавоноид рамноцитрин 4'-β-D-галактопиранозид, с потенциално антиоксидантно действие, се установява, че по-изявен, цялостен протективен ефект има силимарина докато рамноцитрин 4'-β-D-галактопиранозид проявява по-изявен ефект като антиоксидант.

НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ И ПРОЯВИ:

- M Kondeva-Burdina, A Kostovski, M Karaivanova, M Mitcheva. Comparative In Vitro Study Of The Effects Of Bendamustine And Cyclophosphamide On Cell Viability And LDH Leakage In Freshly Isolated Rat Hepatocytes. 45th Congress of the European Societies of Toxicology; Rhodos, Greece, 5-8 October, 2008; J Tox Let 2008 180S S1-S246, pp 108
- R Simeonova, M Kondeva-Burdina, V Vitcheva, M Mitcheva. In vitro toxicity of D-amphetamine and cocaine in hepatocytes, isolated from spontaneously hypertensive rats (SHR) and normotensive wistar rats (NTR). 45th Congress of the European Societies of Toxicology; Rhodos, Greece, 5-8 October, 2008; J Tox Let 2008 180S S1-S246, pp 117

Научният отчет е приет с **ВИСОКА** оценка по скалата на СМН.

Договор № 25/2008 г. Синтез, изолиране и охарактеризиране на комплексни съединения на редкоземни елементи с производни на 4-хидроксикумарина с доказана анти-HIV-активност. Скриниране на новосинтезираните комплексни съединения в клетъчни култури

ВОДЕЩ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ: доц. Илия Манолов Илиев, дх

ЧЛЕНОВЕ НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ЕКИП:

- Стефан Андреев Дочев, студент
- Проф. Радка Младенова Аргирова, дмн, НЦЗПБ
- Гл.ас. Георги Цветанов Момеков, дф, катедра «Фармакология, фармакотерапия и токсикология
- Петя Генова, дб, н.с. I ст., Лаборатория «Клетъчни култури», НЦЗПБ
- Доц. Даниела Дундарова, дм, Лаборатория «Клетъчни култури», НЦЗПБ

БАЗОВА ОРГАНИЗАЦИЯ: Фармацевтичен факултет, МУ-София, катедра «Органична химия»

РЕЗУЛТАТИ:

Синтезирани са нови комплексни съединения на анти-HIV-активни бис-4-хидроксикумаринови производни с тривалентни лантаноидни йони. Веществата са охарактеризирани и идентифицирани с помощта на елементарен анализ и спектроскопски изследвания. Установено е, че независимо от използваните количествени съотношения между реагентите, комплексните съединения са със състав метал:лиганд 1:1.

Бискумарините и техните лантаноидни комплекси проявяват изразена цитотоксична активност върху спектър от човешки туморни клетъчни линии, при което изомерните триметокси производни 2 и особено 3 са значително по-активни от диметокси производното 1. Цериевите комплекси показват най-висока цитотоксична активност, сравнима с тази на свободния лиганд или дори по-висока, докато съответните лантанови и неодимови координационни съединения са по-слабо активни. 24-часовото третиране на KE-37 клетки с лиганд 3 както и с неговите цериев (3a), лантанов (3b) и неодимов (3c) комплекси води до значително натрупване на хистоно-асоциирани ДНК-фрагменти, което свидетелства за индукция на програмирана клетъчна смърт. Получените данни дават основание да се заключи, че проучваните кумаринови производни и техните лантаноидни комплекси са перспективни като лидерни структури за разработване на по-големи серии от хомолози, чието фармакологично охарактеризиране би позволило изясняване на връзката структура-активност за този клас антинеопластични съединения, както и провеждането на рационален дизайн за разработване на по-активни аналози. Потвърдена е антивирусната активност (анти-HIV-1) на трите

лиганда. Установена е висока активност на новосинтезираните комплексни съединения. Някои от тях – напр. (L-2)Nd, (L-2)La в биологичен тест показват дори по-висока активност от лигандите. Други пък – напр. (L-1)Nd изобщо не показва антивирусна активност. От всички редкоземни метални производни La с трите лиганда показва най-постоянно и отчетливо подтискане на вирусната репликация.

НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ И ПРОЯВИ:

- Genova-Kalou P et al. Rare-Earth metal complexes with 4-hydroxycoumarins show higher therapeutic efficacy than their ligands in cell culture. 7th International Symposium on Trace Elements in Human: new perspectives. Proc., Athens, 13 – 14 October 2009, p. 77–81.
- Raleva S et al. Evidence for a new inhibitor of Human Immunodeficiency Virus – type 1 (HIV-1) integrase. Poster presentation. Abstracts of the 6th Balkan Conference of Microbiology (Microbiologia Balkanica), Ohrid, Macedonia, 28 – 31 October, 2009, Abstract 4.23P, 95.
- Genova-Kalou P et al. Cytotoxicity and antiviral activity of rare earth metal complexes with 4-hydroxycoumarins in cell cultures. Fourth Workshop “On biological activity of metals and metal compounds”. November 24 – 25, 2009, Sofia, Abstract BO2, 17.

Научният отчет е приет с *ДОБРА* оценка по скалата на СМН.

Договор № 37/2008 г. Промяна на SHBG и метаболити на тестостерона-ДНЕА при експериментална поликистоза на яйчник и връзка с инсулинова резистентност

ВОДЕЩ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ: Проф. Надка Иванова Бояджиева, дмн

ЧЛЕНОВЕ НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ЕКИП:

- Маг. Фармацевт Ваня Славова
- Лаборант Мадлен Нестерова, Катедра по Фармакология и Токсикология,

БАЗОВА ОРГАНИЗАЦИЯ: Катедра по Фармакология и Токсикология, МФ

РЕЗУЛТАТИ:

Проведени са фармакологични изследвания с две вещества-тестостерон пропионат и 4-tert-octylphenol (4-OP) върху женски плъхове от порода Вистар. Определени са хроничните им ефекти върху яйчници, показатели на мастна и въглехидратна обмяна, метаболити на тестостерон (ДНЕА) и плазмен глобулин (SHBG). Определени са доза-ефекти и време-ефекти на двете вещества. Резултатите демонстрират развитие на промени с кисти в яйчниците на животните след 40 дневно третиране с тестостерон или с 4-OP. Тестостерон увеличава плазмените сутрешни нива на инсулин, значимо увеличава концентрациите на ДНЕА, теглото на животните и променя във време-зависимост показатели на мастна обмяна. 4-OP не повлиява

метаболитни показатели и DHEA. И двете фармакологични средства не променят плазмените нива на SHBG. Взети заедно резултатите демонстрират модели на поликистозни яйчници на плъхове и са за целите на експерименталната медицина. Риска от андрогенизиране е определен в хода на хроничните опити с развитието на метаболитни промени и на кисти в яйчниците. Хиперандрогенемията и хиперинсулинемията са фактори в патогенезата на поликистозен яйчник. Риска от употреба на 4-ОП (замърсяване с това вещество) е доказан с развитие на промени в яйчниците и кисти. Инсулинова резистентност не се доказва, с изключение на хиперинсулинемия.

Научният отчет е приет с *ДОБРА* оценка по скалата на СМН.

Споразумение № 1/2009 г. по Договор № 21/2008 г. Имуноцитохимично изследване на глутаматните NMDA рецептори в ретината на нисши гръбначни

ВОДЕЩ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ: Проф. Лилия Александрова Витанова, дмн

ЧЛЕНОВЕ НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ЕКИП:

- Доц. Петя Николова Купенова, дм, Катедра по Физиология, МФ, МУ-София
- Илиана Анатолиева Александрова, студентка VI курс

БАЗОВА ОРГАНИЗАЦИЯ: Катедра по Физиология, МФ, МУ-София

РЕЗУЛТАТИ:

NMDA (N-метил-D-аспартат) рецепторът медира мощните възбудни влияния на един от най-широко разпространените медиатори в ЦНС – глутамата. Той представлява тетрамерен йонен канал, изграден от NR1 и NR2 субединици. Докато NR1 субединицата е задължителен елемент на рецептора, включването на различни NR2 субединици може да варира. От четирите вида NR2 субединици (NR2A – D) най-слабо са проучени последните две. Затова цел на настоящето проучване бе да се изследва имуноцитохимично възможното разпределение на NR2C и NR2D субединиците в ретината на жаба. Нашите резултати, получени чрез индиректния имуофлуоресцентен метод, показаха, че двете субединици на NMDA рецептора са добре изразени в ретината. Те се локализират в ретиналната глия – Мюлеровите клетки. В нито един от проведените експерименти не установихме наличие на NR2C и NR2D субединиците във вътрешния плексиформен слой – мястото на най-многобройни синаптични контакти на глутаматергични неврони. В серия от въздействия с две първични антители установихме частична ко-локализация на изследваните субединици с NR1 субединицата. Въз основа на тези данни може да се направи извода, че глиалните NMDA рецептори се отличават по своя състав и характеристики от

невроналните NMDA рецептори. Освен това, най-вероятно съществуват няколко варианта на глиални NMDA рецептори. Обсъжда се значимостта на NMDA рецепторите за нормалното функциониране на Мюлеровите клетки и на ретината като цяло.

НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ И ПРОЯВИ:

- L. Vitanova. Ionotropic glutamate receptors in frog retina as revealed by immunocytochemistry. In: Frogs: Biology, Ecology and Uses. Nova Science Publishers, 2011. In press.

Научният отчет е приет с **ОТЛИЧНА** оценка по скалата на СМН.

Договор № 25/2009 г. Участие на протеин киназа СК2 в регулацията на ODC/полиамини системата в автокринно диференциращи нормални човешки епидермални кератиноцити

ВОДЕЩ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ: Антония Руменова Исаева, дм

ЧЛЕНОВЕ НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ЕКИП:

- Проф. Ваньо Иванов Митев, дбн, Катедра Медицинска химия и биохимия
- Бистра Росенова Бенкова, дм, Катедра Медицинска химия и биохимия

БАЗОВА ОРГАНИЗАЦИЯ: Катедра Медицинска химия и биохимия, МФ, МУ-София

РЕЗУЛТАТИ:

Потискането на активността на СК2 от селективния й инхибитор ТВВ предизвиква хипофосфорилиране на с-Мус в автокринно диференциращи нормални човешки епидермални кератиноцити. ТВВ-предизвиканото понижаване на статуса на фосфорилиране на с-Мус не води до промени в ДНК-свързващата активност на транскрипционния фактор, за разлика от DFMO-индуцираното инхибиране на ODC активност. Тези резултати доказват, че от една страна *post*-транскрипционното модифициране на с-Мус от СК2 не е част от регулацията на с-Мус транскрипционната активност и от друга, че полиамин-медираната регулация на с-Мус ДНК-свързващата активност функционира и по време на кератиноцитната диференциация. Ненарушеното функциониране на с-Мус осигурява ненарушена експресия на неговия транскрипционен таргет-ODC в ТВВ-третираните автокринно диференциращи кератиноцити. Същевременно, инхибирането на СК2 активността потиска полиаминната биосинтеза по концентрационноразвисяем път. Нивата на путресцина се понижават в по-голяма степен от нивата на неговите деривати спермидин и спермин. Отчетеното ТВВ-индуцирано понижаване на полиаминната биосинтеза е най-вероятно в резултат на негативното регулиране на активността на ODC в условията на потисната СК2 активност, тъй като путресцина е директен продукт на функционирането на ODC и е прекурсор на спермидин и спермин, и най-силно се засяга от ТВВ.

Научният отчет е приет с **ВИСОКА** оценка по скалата на СМН.

Договор № 26/2009 г. Участие на протеин киназа СК2 в сигнално-транскрипционната регулация на кератиноцитната диференциация

ВОДЕЩ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ: Проф. Ваньо Иванов Митев, дм, дбн

ЧЛЕНОВЕ НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ЕКИП:

- Антония Руменова Исаева, дм, Катедра Медицинска химия и биохимия
- Гл. ас. Силвия Календерова, Катедра Медицинска химия и биохимия

БАЗОВА ОРГАНИЗАЦИЯ: Катедра Медицинска химия и биохимия, МФ, МУ-София
РЕЗУЛТАТИ:

Инхибирането на активността на СК2, от нейния специфичен инхибитор ТВВ, в автокринно диференциращи човешки епидермални кератиноцити предизвиква дерегулация на изследваната част от MAPK сигналния път. Приложеният инхибитор-ТВВ доказано, чрез *in vitro* kinases tests, не оказва ефект върху функционирането на изследваните MAPK кинази. В резултат на потискането на СК2 драстично се променят активностите на p38 MAPK и ERK1/2, които функционират съвместно под формата на надмолекулен комплекс, уникален за кератиноцитния клетъчен тип. Позитивната регулация на p38 активността и негативната регулация на ERK1/2 активността не се дължи на промяна в експресията им, а е вследствие на ТВВ-предизвиканото активиране на MEK3/6, която е директен регулатор на p38 в MAPK каскадата. Така стимулирането на MEK3/6 води до нарастване на активността на p38, която негативно регулира ERK1/2 в съвместния им комплекс. Тези резултати за първи път документират участието на СК2 в регулацията на кератиноцитния ERK1/2-p38 комплекс. СК2 функционира над MEK3/6 като част от сигналния контрол на комплекса. Инхибирането на СК2 активността и последващото от това дерегулиране на изследваната част от MAPK сигналния път не влияе на кератиноцитната жизнеспособност и на експресията на инволукрин.

НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ И ПРОЯВИ:

- Isaeva A, V Mitev. SK2 is acting upstream of MEK3/6 as a part of signal control of ERK1/2 and p38 MAPK during keratinocytes autocrine differentiation. Статията е подадена в Zeitschrift für Naturforschung C

Научният отчет е приет с **ОТЛИЧНА** оценка по скалата на СМН.

Договор № 23/2009 г. Проучване денонощната динамика на депресивните състояния при кайнатен модел на епилепсия на темпоралния лоб у нормотензивни и спонтанно хипертензивни плъхове

ВОДЕЩ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ: Проф. Александър Георгиев Стойнев, дмн
ЧЛЕНОВЕ НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ЕКИП:

- Петя Павлова Маркова, специалист, Катедра по физиология
- Даниела Маринова Пехливанова, н.с. I ст., Институт по невробиология, БАН
- Яна Димитрова Чекаларова, н.с. I ст., доктор, Институт по невробиология, БАН

БАЗОВА ОРГАНИЗАЦИЯ: МУ-София, МФ, Катедра по Патифизиология

РЕЗУЛТАТИ:

Предишните ни резултати показаха, че нормотензивните Wistar (WIS) и спонтанно хипертензивни плъхове (SHRs) имат различия в денонощните показатели на двигателна активност и изследователско поведение и ниски нива на безпокойство в сравнение с контролите. Основния акцент на настоящето изследване бе установяване на щам-специфичните денонощни вариации в спонтанните гърчови пристъпи (СГП) и депресивното поведение у WIS и SHRs през хроничната фаза на кайнатен (КА) модел на темпорална епилепсия (TLE). Плъховете бяха подложени на денонощно видео наблюдение за отчитане на СГП през 3-4 месец след КА-предизвикания епилептичен статус. Епилептичните WIS и SHRs се отличаваха с прогресивно увеличаване на СГП и по-висока честота през светлата фаза. Кайнатните WIS плъхове се характеризираха с депресивно поведение през светлата фаза, а SHRs през тъмната фаза по отношение предпочитанието към захарен разтвор и реакциите при теста за принудително плуване. Контролните и КА-третираните WIS плъхове показаха по-големи страхови реакции спрямо хипертензивните плъхове за двете фази по отношение латенцията за излизане от затвореното рамо при Т-теста. Контролните WIS плъхове се характеризираха с по-високи нива на безпокойство спрямо SHRs (през светлата фаза) и КА-третираните WIS (тъмната фаза) по отношение латенцията за излизане от отворените рамена. Показаните резултати показват, че и двата щам плъхове развиват характерните за депресивните състояния поведенчески реакции през хроничната фаза на КА модел на TLE, но с различия в проявата на денонощните им ритми.

НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ И ПРОЯВИ:

- Tchekalarova J, D Pechlivanova, C Atanasova, P Markova, A Stoynev. Study of diurnal rhythms of depressive state in kainate model of epilepsy in normotensive and spontaneous hypertensive rats. *Comptes Rendus de L'Academie Bulgare des Sciences*, 2010 (in press).
- Tchekalarova J et al. Study of diurnal variation in depressive-like behavior of Wistar and spontaneously hypertensive rats in kainate model of epilepsy. 7th FENS

Forum of European Neuroscience, Amsterdam, July 3-7, 2010. Ref.: *FENS Abstr.*, vol.5, 106.44, 2010

Научният отчет е приет с **ОТЛИЧНА** оценка по скалата на СМН.

Договор № 3/2009 г. Връзка между синдром на обструктивна сънна апнея и депресивни симптоми

ВОДЕЩ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ: Доц. Огнян Борисов Георгиев, дм, Началник Пулмологично отделение, УМБАЛ „Александровска”

ЧЛЕНОВЕ НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ЕКИП:

- Проф. Вихра Крумова Миланова, дмн, Катедра Психиатрия, УМБАЛ „Александровска”
- Доц. Даниела Стоичкова Петрова, дм, УМБАЛ „Александровска”, КПВБ – Пулмологично отделение.
- Цанко Лилянов Мондешки, УМБАЛ „Александровска”, КПВБ – Пулмологично отделение.
- Радослав Георгиев Билюков, ординатор, КПВБ – Пулмологично отделение

БАЗОВА ОРГАНИЗАЦИЯ: УМБАЛ „Александровска”, КПВБ – Пулмологично отделение

РЕЗУЛТАТИ:

Нашето проучване доказва, че е налице комплексна връзка между ОСА и депресия. Тя се обяснява с въздействието на различни фактори, характеризиращи ОСА - боди-мас индекс, фрагментация на съня и интермитентна нощна хиперкапния. Водещият за ОСА патофизиологичен механизъм – интермитентната хипоксемия, определена с десатурационния индекс или продължителността на съня със сатурация под 90% не е статистически значимо свързана с развитието на депресивно разстройство. Според нашите данни по-голяма е ролята на нощната хиперкапния. За потвърждаването на тази хипотеза е необходимо провеждане на проучване сред по-голяма група пациенти. Изследването на патогенетичните и патофизиологични механизми, определящи връзката ОСА/депресивен синдром, биха поставили основата за ранна диагностика, своевременно лечение и подобряване качеството на живот при тези пациенти.

НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ И ПРОЯВИ:

- Р Билюков, Ц Мондешки, Р Чернева, О Георгиев, Д Петрова. Депресивни симптоми при пациенти с обструктивна сънна апнея “Торакална медицина“ том.3.бр.1.2011г. под печат
- Ц Мондешки Р Билюков, Р Чернева, Д Петрова, О Георгиев. Влияние на интермитентната нощна хиперкапния при пациенти с обструктивна сънна апнея. “Торакална медицина“ том.3.бр.2.2011г. под печат

Научният отчет е приет с **ВИСОКА** оценка по скалата на СМН.

Договор № 9/2009 г. Фенотипна характеристика на изолатна популация**ВОДЕЩ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ:** д-р Анелия Цолова Кънчева-Белева, асистент, Катедра по психиатрия, МУ-София**ЧЛЕНОВЕ НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ЕКИП:**

- Проф. Вихра Крумова Миланова, дм, дмн, Завеждащ Клиника по психиатрия, УМБАЛ „Александровска”, Ръководител Катедра по психиатрия
- Гл.ас. Радка Петрова Кънева, дм, Катедра Химия и Биохимия, ЦММ
- Тая Николаева Христова, докторант, Катедра Психиатрия, Психиатрична клиника, УМБАЛ „Александровска”

БАЗОВА ОРГАНИЗАЦИЯ: УМБАЛ „Александровска”, Психиатрична клиника, Катедра по психиатрия, Медицински факултет, МУ-София**РЕЗУЛТАТИ:**

Изследвани бяха клинично 50 болни и 100 здрави първородственици. 85% са набрани от амбулаторните психиатрични служби, 15 % са хоспитализирани. 40 пациента са с афективни разстройства, 10 са с диагноза шизофрения. С БАР тип I са 8% пациенти, с БАР II 20%, с РДР 52%. Средната възраст на включените в изследването, е 46 год. Преобладават жените - 72 %, към мъже 28%. По отношение на образованието се формират само две групи. 50% са с основно образование и 50 % са със средно, независимо от диагнозата. По равно представени са семейните и тези, които живеят сами. По-малка част от болните работят 24%, 50 % са безработни. Биполярните имат по-често фамилна обремененост. Всички пациенти с БАР, имат роднина с психично разстройство. Най -много са пациентите с рекурентна депресия 52%, БАР 28%, шизофрения 20%. Приблизителното съотношение между афективните пациенти в кохортата в еутимно състояние и тези в остър епизод е 1:3. Настоящи депресия и мания/хипомания са представени по равно. При 75% от афективните пациентите доминират депресивните епизоди, а при 7% манийните. Опитите за самоубийство са 15% сред всички пробанди. Всички те са при пациенти с рекурентна депресия. По равно са представени афективните пациенти с фазов ход на заболяването и тези с алтернатно протичане – съответно 51% и 49%. При пациентите с шизофрения 1/2 са с пръснато и 1/2 с пристъпно прогредивно протичане. Клиничните ремисии са пълноценни при 60% от изследваните пациенти с афективни разстройства и при 40% от шизофренните пробанди. До 3 болестни епизода имат 13% от болните, над 3 болестни епизода – 87%. 49% са постъпвали до 3 пъти в психиатрично заведение, по- малка част имат 4-10 хоспитализации, 12% са имали над 10 хоспитализации. В зависимост от продължителността на боледуване с 10 -20 годишна история на болестта са 32%, под 10 годишна давност на психичните проблеми имат 40%, а над 20 години боледуват 28%. При 6 пробанда с АР се установява диагноза по ос 1. По ос 2 само при 5 пациента от изследваните се установява съпътстващо личностово разстройство. При 53% от изследваните е налице соматична

коморбидност - ендокринна патология и артериалната хипертония. 49 % имат ниво на общо функциониране съгласно GAF между 80 и 60. 41% имат сериозно засягане на общото ниво на функциониране. Само 9%, най-вече на тези в ремисия, имат общо функциониране, оценявано с над 80т от общо 100т. Нарушеното психосоциално функциониране корелира с ранното начало в активна възраст, наличието на субсиндромни прояви по време на ремисиите и когнитивни смущения, както в остриите фази, така и в извънпристъпния период.

Научният отчет е приет с **ВИСОКА** оценка по скалата на СМН.

Договор № 15/2009 г. Ядрен матрикс и интермедиерни филаменти (NM-IF) в миши овоцити и кумулусни клетки

ВОДЕЩ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ: Доц. Димитрина Кирилова Димитрова, дм

ЧЛЕНОВЕ НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ЕКИП:

- Гл. ас. Майя Дянкова Маркова, дм
- Гл. ас. Ралица Стефанова Живкова, дм
- Гл. ас. Стефка Методиева Делимитрева, дм
- Ас. Венера Панталеева Николова

БАЗОВА ОРГАНИЗАЦИЯ: Катедра Биология, МФ, МУ-София

РЕЗУЛТАТИ:

Цитокератините и виментинът показаха сходно разпределение. В екстрахираните овоцити на стадий метафаза I и метафаза II се наблюдаваше колапс на микрофиламентите и интермедиерните филаменти (IF), вероятно поради разрушаване на кортикалния слой. На стадий GV, напротив, нямаше видима разлика между екстрахираните и неекстрахираните овоцити, което показва, че на този етап връзките с процесите поддържат цялата структура стабилна. Наблюдаваше се пълна колокализация на фибриларния актин и IF. Тези цитоскелетни структури бяха наблюдавани в три компартмента: 1) ярък и дискретен кортикален слой непосредствено под оолемата; 2) нишковидни структури, съответстващи на процесите на кумулусните клетки през zona pellucida; 3) В зародишното мехурче, където бяха асоциирани с най-плътния хроматин около кариосферата. Там, където оолемата преминаваше в процеси между кумулусните клетки и овоцита, микрофиламентите и IF образуваха пръстеновидни структури. След прехода към метафаза I настъпваха следните промени: IF оставаха свързани с метафазните хромозоми. Освен това се наблюдаваше натрупване на интермедиерни филаменти около мейотичното вретено. Актинът се отдръпваше от хромозомите и формираше т. нар. актинова шапка, която закотвя вретеното под оолемата от установяването на метафаза I до оплождането. По време на метафаза I и II кортикалният слой от

IF и микрофиламенти се запазваше. При ELISA с NM-IF фракция като антиген един от изследваните серуми реагира положително.

НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ И ПРОЯВИ:

- Маркова М и др. Цитоплазмени интермедиерни филаменти в гамети от бозайници (обзор). Андрология, т. 19, 2010, № 3, 14-17.
- Zhivkova R et al. Localization of cytokeratin and vimentin in maturing mouse oocytes. The Cytoskeleton in Development and Pathology – FEBS/EMBO Lecture Course in conjunction with European Cytoskeletal Forum and Swedish Association for Cytoskeletal Research, Stockholm, Sweden, 19 – 24. 06. 2010, p. 115.

Научният отчет е приет с **ОТЛИЧНА** оценка по скалата на СМН.

Договор № 57/2009 г. Изследване на връзката между полиморфизмите в интерлевкин-10 гена (IL-10) и възникването на дерматомиозита в България

ВОДЕЩ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ: Гл. ас. Любомир Асенов Дурмишев, дм,

ЧЛЕНОВЕ НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ЕКИП:

- Ас. Радка Петрова Кънева, дм, Катедра Медицинска химия и биохимия; ЦММ
- Зорница Ганчева Каменарска, дф, ЦММ
- Румяна Иванова Додова, докторант, ЦММ

БАЗОВА ОРГАНИЗАЦИЯ: Клиника по кожни и венерически болести, УМБАЛ „Александровска”

РЕЗУЛТАТИ:

Беше проведено изследване от типа пациенти-контроли, насочено към изясняване на връзката между пет полиморфизма в *IL-10* гена (-1082G/A, -592C/T, -3575A/T, -2763C/A и -2849G/A) и дерматомиозита у възрастни. В изследването бяха включени 27 пациента с дерматомиозит у възрастни, 27 със системен лупус еритематозус и 60 неродствени контроли, които съответстват на болните по пол, възраст и етническа принадлежност. Генотипът *IL-10* - 3575TT [p=0.0455, OR 2.54, 95%CI 0.96-6.69] и T-алелът [p=0.0696, OR 1.98, 95%CI 0.87- 4.48] показват асоциация и с дерматомиозит и със SLE. Асоциацията е по-силно изразена при мъже със SLE [T-p=0.062, OR6.5, 95%CI 0.74- 56.99/ TT-p=0.100, OR 6.86, 95CI 0.66-71.72] и дерматомиозит [T-p=0.057, OR 4.5 95%CI 0.87- 23.3/ TT-p=0.105, OR 4.57, 95%CI 0.72-29.13], отколкото при жени. Полиморфизмът *IL-10* -1082G/A не показва асоциация нито с дерматомиозит, нито със SLE. Беше установено по-високо носителство на генотипи, съдържащи -592A алела сред пациентите със SLE, отколкото сред контролите, което показва тенденция за асоциация на A алела със SLE [p=0.066, OR 2.26, 95%CI 0.89-5.72]. Асоциацията е по-силно изразена при жени [p=0.031, OR 3.25, CI 1.08-9.82]. Беше установена тенденция за

асоциация на *IL-10* -2849G алела и дерматомиозита при мъже [$p=0.087$, OR 5.78 95%CI 0.65-51.24] и на *IL-10* -2763C алела със SLE при мъже [$p=0.093$, OR 5.57, 95%CI 0.63-49.22].

НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ И ПРОЯВИ:

- Петрова М. Проучване на връзката между полиморфизмите в интерлевкин-10 гена (*IL-10*) и възникването на дерматомиозита и системния лупус еритематозес в български пациенти. Дипломна работа за присъждане на научна степен Магистър. София, 2010.
- Дурмишев Л. Ювенилен дерматомиозит: етиопатогенеза, клинични прояви, терапия и прогноза. *MEDINFO* 2010; (под печат).
- Дурмишев Л. 19 Конгрес на Европейската академия по дерматология и венерология (EADV), Гьотеборг, 5-10 Октомври 2010 – участие в заседанията на European Immunodermatology Society и European Society of Cutaneous Lupus Erythematosus

Научният отчет е приет с **ВИСОКА** оценка по скалата на СМН.

Договор № 54/2009 г. Анализ на големи геномни делеции, инсерции и пренареждания в *BRCA1* и *BRCA2* гените при български пациенти с наследствен карцином на гърдата

ВОДЕЩ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ: Асист. Атанаска Величкова Миткова, дб
ЧЛЕНОВЕ НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ЕКИП:

- Гл. ас. Радка Петрова Кънева, дб, Катедра Медицинска химия и биохимия, ЦММ
- Проф. Ваньо Митев, дбн, Катедра „Медицинска химия и биохимия”, ЦММ
- Проф. Иво Маринов Кременски, дмн, СБАЛАГ “Майчин дом”
- Румяна Додова, докторант, Катедра „Медицинска химия и биохимия”, ЦММ
- Светла Тодорова Николова, докторант, Катедра „Акушерство и гинекология”
- Доц. Светлана Любомирова Христова, дм, Център по клинична патология, УМБАЛ „Александровска”
- Гл.ас. Александрина Иванова Влахова, дм, Център по клинична патология, УМБАЛ „Александровска”
- Ас. Тихомир Илийчев Диков, дм, Център по клинична патология, УМБАЛ „Александровска”,
- Доц. Атанас Стефанов Йонков, дм, Клиника по обща и чернодробна хирургия, УМБАЛ „Александровска”
- Гл.ас. Теофил Ангелов Седлоев, дм, II Хирургия, УМБАЛ „Александровска”

БАЗОВА ОРГАНИЗАЦИЯ: Медицински Факултет, Катедра “Медицинска Химия и Биохимия”

РЕЗУЛТАТИ:

В много от изследвани семействата причина за развитие на рак на гърдата са големи геномни промени в *BRCA1/2* гените. В настоящото изследване беше проведен MLPA анализ за наличие на такива промени при

100 български пациентки с рак на гърдата, подбрани според международните BCLC критерии за носители на *BRCA* мутации. Честотата на откритите геномни промени беше 8%, аналогично на данните, получени при други популации. В *BRCA1* бяха открити 4 (4%) геномни промени: del *BRCA1* ex 11A при пациентка с рак на гърдата и яйчниците; del *BRCA1* ex 13 при жена с ранно начало и фамилна история на рак на гърдата и простатата; dup *BRCA1* ex 14-15 и dup *BRCA1* ex 20 при пациентки с фамилна история на рак на гърдата. Наблюдаваните мутациите в *BRCA2* гена бяха също 4 (4%): del *BRCA2* ex 3B при пациентка с фамилна история на рак на гърдата; del *BRCA2* ex 25-27 при млада жена с ранно начало и фамилна история, dup *BRCA2* ex 9 и dup *BRCA2* ex 27, при жени с ранно начало на заболяването. В заключение, комбинирането на MLPA с конвенционалните методи за мутационен анализ, би довело до откриване на пълния спектър от мутации при пациенти с рак на гърдата в България.

НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ И ПРОЯВИ: Получените резултати са от голямо значение и се предвижда да бъдат публикувани след потвърждаване на откритите геномни промени с друг независим метод, което излиза извън рамките на настоящия проект

- Dodova R, Mitkova A, Caulevska M, Vlahova A, Dikov T, Sedloev T, Jonkov A, Kremensky I, Christova S, Mitev V, Kaneva R. Association of polymorphisms and mutations in *BRCA1* gene with breast cancer risk in Bulgarian familial cases. European Association for Cancer Research Conference, 26-29 June 2010, Oslo, Norway. Abstract book.

Научният отчет е приет с **ВИСОКА** оценка по скалата на СМН.

Договор № 32/2009 г. Молекулни характеристики на синдрома на „чуплива“ X-хромозома в България. Въвеждане и сравнение на двата диагностични подхода - класическият southern blot анализ и модерният PCR/MS-MLPA методи

ВОДЕЩ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ: Ас. Биляна Георгиева Георгиева, дм

ЧЛЕНОВЕ НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ЕКИП:

- Проф. Ваньо Иванов Митев, дбн, Катедра по Медицинска Химия и Биохимия, ЦММ, МФ, МУ-София.
- Гл.ас. Албена Първанова Тодорова, дб, Катедра по Медицинска Химия и Биохимия
- Доц. Радка Стефанова Тинчева, дм, Катедра по педиатрия, СБАЛДБ, Клиника по ендокринология, диабет и генетика
- Ст. ас. Даниела Мирчева Авджиева, дм, Катедра по педиатрия, СБАЛДБ, Клиника по ендокринология, диабет и генетика

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

РЕЗУЛТАТИ:

С настоящия проект бяха въведени ДНК методи за диагностика на синдром на „чуплива” X-хромозома (Fragile X syndrome, FXS). Това е най-честото наследствено заболяване при мъже, свързано с умствено изоставане. Причинява се от експанзия и хиперметиране на тринуклеотиден CGG повтор в промотора на FMR1 гена, разположен на X-хромозомата. Бяха оптимизирани Southern blot/хибридизация върху геномна ДНК и методики основани на полимеразна верижна реакция (PCR). Протоколите за PCR включват оригинални оптимизации на колектива. В единия протокол се използва високо съдържание на бетаин, а в другия deaza-dGTP. Получените амплификати в първия случай се разделят посредством агарозна електрофореза, а точният брой (CGG)_n се определя чрез капиларна електрофореза на автоматичен секвенатор. При вторият протокол амплификатите се разделят в акриламиден гел, последван от Southern трансфер и хибридизация с DIG-белязана (CGG)₅-сонда. Въведен е нов модерен метод MS-MLPA (чувствителна на метилиране мултиплексна лигазно-зависима хибридизация/амплификация), оценяващ метилирането в промотора на FMR1 гена. Този метод оценява не само хиперметирането, но и позволява откриване на големи делеции/дупликации в FMR1 гена. Четири FXS семейства и 10 неродствени жени носителки на премутация бяха изследвани с разработените методи. Въведените диагностични подходи осигуряват бърза, лесна и точна диагностика, с което се осигурява адекватна генетична консултация, профилактика и пренатална диагностика на заболяването в семействата с FXS.

НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ И ПРОЯВИ:

- Todorov T, Todorova A, Georgieva B, Mitev V. A unified rapid PCR method for detection of normal and expanded trinucleotide alleles of CAG repeats in Huntington chorea and CGG repeats in Fragile X syndrome. *Molecular Biotechnology* 2010;45(2):150-4.
- Todorov T, Todorova A, Avdjieva D, Dimova P, Angelova L, Tincheva R, Mitev V. Molecular Basis of mental retardation in a sample from Bulgaria. *Genet Counseling* 2010 (in press).
- Todorov T, Todorova A, Avdjieva D, Dimova P, Angelova L, Tincheva R and Mitev V. Clinical/molecular data of mental retardation in Bulgaria. *Balkan Journal of Medical Genetics* 2010 (in press)
- Todorov T, Todorova A, Avdjieva D, Dimova P, Tincheva R and Mitev V. Molecular genetic testing of mental retardation in Bulgaria. *Eur J Hum Genet* 2010;18(Supplement 1), pp.328, P12.128. European Human Genetics Conference 2010, June 12-15, 2010, Gothenburg, Sweden

Научният отчет е приет с **ОТЛИЧНА** оценка по скалата на СМН.

Договор № 55/2009 г. Скрининг за небалансирани субмикроскопски аберации на субтеломерни и интерстициални хромозомни райони при пациенти с идиопатично умствено изоставане

ВОДЕЩ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ: доц. д-р Алексей Славков Савов

ЧЛЕНОВЕ НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ЕКИП:

- Проф. Иво Маринов Кременски, дмн, МФ, СБАЛАГ „Майчин дом”
- Проф. Емил Георгиев Симеонов, Детска клиника, дмн, УМБАЛ „Александровска”
- Доц. Венета Сашова Чамова-Божинова, Детска неврологична клиника, УСБАЛНП “Св.Наум”, София”
- Доц. Силвия Асенова Шопова, дм, Детска клиника, УМБАЛ „Александровска”
- Ирена Мешолам Брадинова, дм, СБАЛАГ „Майчин дом”,
- Ст.ас. Радослава Василева Въжарова, СБАЛАГ „Майчин дом”,
- Мария Борисова Иванова, дм, химик, СБАЛАГ „Майчин дом”
- Иванка Петкова Синигерска, химик, СБАЛАГ „Майчин дом”
- Светла Тодорова Николова, докторант, СБАЛАГ „Майчин дом”,
- Стоян Найденов Бичев, биолог, СБАЛАГ „Майчин дом”
- Момчил Антонов Николов, докторант, Катедра химия и биохимия
- Венцеслав Руменов Атанасов, докторант, СБАЛАГ „Майчин дом”, Катедра АГ

БАЗОВА ОРГАНИЗАЦИЯ: Медицински факултет, Катедра по Акушерство и Гинекология, СБАЛАГ „Майчин дом”

РЕЗУЛТАТИ:

Целта на проведеното изследване е чрез прилагане технологията на MLPA да се скринират за микроструктурни небалансирани хромозомни аберации пациенти с идиопатично изоставане в умственото развитие, съчетано или не с вродени аномалии и дисморфизъм. Събрани са клинична информация и ДНК проби от 120 пациенти с ИУР с неясна етиология, което е предпоставка за провеждане на бъдещи научни изследвания. Изследванията бяха проведени при кохорта от 30 пациенти с клиничен сбор ≥ 5 по скалата предложена от De Vries et al. 2001. В изследваната кохорта от 30 пациенти с ИУР бяха установени общо 10 отклонения от нормалния брой копия на таргетните секвенции в интерстициални и субтеломерни хромозомни райони, вероятно свързани с клиничния фенотип. При скрининга за микроделеции/микродупликации в хромозомни райони асоциирани със синдроми бяха установени отклонения при трима пациенти – две делеции, една дупликация. При изследванията за делеции/дупликации в субтеломерните хромозомни райони бяха установени отклонения при 7 пациенти – 6 делеции и 1 дупликация.

НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ И ПРОЯВИ:

- Р Вържарова, И Брадинова, С Бичев, А Савов, Е Симеонов, И Кременски. Въвеждане на метода MLPA за скрининг за микроделеции и микродупликации при пациенти с изоставане в умственото развитие, Орална презентация - XI-та Национална конференция на ОПЛ и педиатри с международно участие, Слънчев бряг, 22-24 май 2010
- RV Vazharova, S Bichev, I Bradinova, E Simeonov, V Bojinova, I Kremensky, Постер - P02.124 - Screening for common submicroscopic deletions/duplications in Bulgarian MR/DD patients, European Human Genetics Conference 2010, Gothenburg, Sweden - June 12 - 15, 2010

Към момента резултатите не са оценени от СМН.

Договор № 43/2009 г. Изследване на ролята на хепатоцитния нуклеарен фактор 1-бета (HNF1 β) за развитието на вродени аномалии на отделителната система

ВОДЕЩ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ: Олга Живанова Белчева, доктор

ЧЛЕНОВЕ НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ЕКИП:

- Доц. Анелия Христова Буюва, дм, Клиника по детска нефрология, Катедра по педиатрия
- Стоян Найденов Бичев, докторант, биолог, СБАЛАГ “Майчин дом”
- Станислава Иванова Димитрова, лаборант, ЦММ
- Ас. Радка Петрова Кънева, дм, ЦММ и Катедра „Химия и биохимия”
- Проф. Иво Маринов Кременски, дмн, Национална генетична лаборатория, СБАЛАГ “Майчин дом”

БАЗОВА ОРГАНИЗАЦИЯ: Медицински факултет, Център по молекулна медицина

РЕЗУЛТАТИ:

Вродените аномалии на бъбреците и отделителната система (ВАБОС) са основна причина за бъбречна недостатъчност при деца. Сред най-честите причини за ВАБОС са дефекти в гена Hnf1 β , който кодира транскрипционен фактор с ключова роля за ембриогенезата на бъбрека. Установено е, че 16%-30% от пациентите с бъбречна хипо- дисплазия носят мутации в Hnf1 β . Настоящото проучване е първи опит за изясняване на генетичните основи на ВАБОС в България. В него бяха включени 14 деца с разнообразни диагнози - двустранната мултикистоза, двустранната хиперехогенност на бъбреците, хипоплазия, едностранна агенеза на бъбрека. В хода на изследването бяха успешно въведени два метода за генетичен анализ за Hnf1 β мутации - MLPA и директно секвениране. Методът MLPA е приложим за откриване на големи делеции и/или инсерции, а секвенирането, за идентифициране на точкови мутации. При нито едно от изследваните семейства не бяха открити Hnf1 β дефекти, въпреки, че въз основа на литературните данни очаквахме да установим мутации при 2 до 4 пациента.

Причините за това разминаване може да са: а) относително малкия брой болни деца включени в проекта или б) по-малката значимост на този ген за патогенезата на ВАБОС в българската популация. За изясняването на този въпрос е необходимо увеличаване на изследваната група чрез привличане на нови пациенти.

Научният отчет е приет с **ВИСОКА** оценка по скалата на СМН.

Договор № 33/2009 г. Молекулни характеристики на мъжки стерилитет в България

ВОДЕЩ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ: Гл.ас. Албена Първанова Тодорова, дм

ЧЛЕНОВЕ НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ЕКИП:

- Проф. Ваньо Иванов Митев, дбн, Катедра по Медицинска Химия и Биохимия, ЦММ
- Андрей Венциславов Киров, докторант, Катедра “Медицинска Химия и Биохимия“

БАЗОВА ОРГАНИЗАЦИЯ: МУ-София, Медицински Факултет, Катедра по Медицинска Химия и Биохимия

РЕЗУЛТАТИ:

С настоящия проект бяха въведени ДНК методики за диагностика на група от генетично обусловени заболявания, водещи до azoospermia и oligoasthenoteratozoospermia при мъже и бяха изследвани гени и райони които по литературни данни са сред генетичните фактори, водещи до стерилитет.

1. AZF региони в Y хромозомата.
2. Генът, кодиращ протеин 3 на синаптонемалния комплекс (SYCP3 гена).
3. Генът, кодиращ Убиквитин-специфична протеаза 9 (USP9Y гена)
4. Генът, кодиращ рецептор за гонадотропин-освобождаващия хормон (GnRHR гена).
5. Генът, кодиращ β -субединицата на фоликул-стимулиращия хормон (FSHB гена).
6. Генът, кодиращ β -субединицата на лутеинизиращия хормон (LHB гена).

Бяха оптимизирани методики, основани на полимеразна верижна реакция (PCR). Част от методиките включват оригинален дизайн на праймери за амплификация на съответните региони, както и оптимизация на условията за амплификация. Въведените диагностични анализи, заедно с данни от други изследвания бяха използвани за разработване на системен подход, целящ да се осигури бърза и точна диагностика при мъже с репродуктивни проблеми, с

което се осигурява адекватна генетична консултация на пациентите. Успоредно с това, изследването показва отклонения в честотите на откритите генетични дефекти при изследваната група пациенти – микроделеции на Y хромозомата – 6,67% (средна световна честота 10-20%) и генетични дефекти в LNB гена – 2,67% (световна честота силно варира между 5,7% (САЩ) и 24,1% (Финландия)) – по данни от ОММ. Това най-вероятно се дължи на сравнително малката група изследвани пациенти и голямата генетична хетерогенност на българската популация.

НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ И ПРОЯВИ: LNB gene mutations in Bulgarian patients with hypogonadism and azoospermia – ръкопис в процес на подготовка.

Научният отчет е приет с **ВИСОКА** оценка по скалата на СМН.

Договор № 52/2009 г. Изследване на кандидат гени в район на скаченост за фамилна парциална епилепсия

ВОДЕЩ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ: Теодора Евгениева Горанова, дб

ЧЛЕНОВЕ НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ЕКИП:

- Гл.ас. Радка Петрова Кънева, дб, Катедра „Медицинска Химия и Биохимия”
- Проф. Ивайло Людмилов Търнев, дмн, УБ „Александровска”, Катедра по неврология;
- Проф. Ваньо Иванов Митев, дбн, Катедра по Медицинска Химия и Биохимия
- Дора Георгиева Ангеличева, дб, Катедра „Медицинска Химия и Биохимия”

БАЗОВА ОРГАНИЗАЦИЯ: МУ-София, МФ, Катедра „Медицинска химия и биохимия”, Център по молекулна медицина

РЕЗУЛТАТИ:

Епилепсията е най-честото мозъчно заболяване. Предходно изследване на семейство с епилепсия показва скаченост с 5q31-32. Целта на настоящото проучване беше да изследва три кандидат гена в този регион – *SPRY4*, *FGF1*, *KCTD16*. Те бяха анализирани на РНК ниво. беше проведен обратно транскрипционен PCR и секвениране на кДНК за най-честите алтернативни транскрипти на гените. Освен това, беше извършено секвениране на ДНК ниво на *SPRY4* гена за цялото семейство. При анализа на *SPRY4* бяха открити 10 известни и 3 неописвани полиморфизми. При нито един от тях обаче не беше наблюдавана асоциация с епилепсията. Повечето са разположени в нетранслираната област на гена и е възможно да имат регулаторно влияние върху експресията му. В резултат на анализа на РНК ниво беше установена експресия на 2 от най-честите алтернативни форми на

SPRY4 при двете контроли, но не и при болните. За *FGF1* беше установена експресия при едната контрола, но липсваше при болните. Липсата на експресия при пациентите би могла да е свързана с тяхното заболяване. За третия ген, *KCTD16* не беше установена експресия нито при контролите, нито при пациентите. Това би могло да се дължи на ниската експресия на този ген в кръв. Необходимо е резултатите да бъдат потвърдени чрез анализ на по-голям брой пациенти.

Научният отчет е приет с **ВИСОКА** оценка по скалата на СМН.

Договор № 44/2009 г. Определяне честотата на мутации в MSH6 гена между пациенти с ендометриален карцином чиито биопсични материали показват инактивиращи мутации в KRAS гена

ВОДЕЩ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ: Дарина Константинова, дбн

БАЗОВА ОРГАНИЗАЦИЯ: МУ-София, Медицински факултет, Катедра „Медицинска химия и биохимия”

РЕЗУЛТАТИ:

Екзон 1 на *KRAS* гена бе секвениран при 108 пациенти с ендометриален карцином. За целта бе използвана туморна ДНК, тъй като мутациите в този ген са предимно соматични. Мутации установихме при 18 от тях (16.7%). При тях бе секвениран *MSH6* гена, като бе използвана герминативна ДНК. Мутации не бяха установени. Освен тези резултати установените мутации в *KRAS* гена бяха съпоставени с находките при пациентите. Те се срещаха по-често при ендометриоидни тумори сравнено с неендометриоидни. Разпределението на мутации в *KRAS* гена бе съпоставено и с това на мутации в *PIK3CA* гена.

Резултатите бяха обобщени в публикация.

НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ:

- Konstantinova D, Kaneva R, Dimitrov R, Savov A, Ivanov S, Dyankova T, Kremensky I, Mitev V. Rare Mutations in the *PIK3CA* Gene Contribute to Aggressive Endometrial Cancer. *DNA Cell Biol.* 2009 Oct 19.

Научният отчет е приет с **ДОБРА** оценка по скалата на СМН.

Договор № 60/2009 г. Влияние на различно наситени мастни киселини върху структурната организация на мембранните рафт-домени

ВОДЕЩ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ: Екатерина Маринова Николова, дб

ЧЛЕНОВЕ НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ЕКИП:

- Проф. Ваньо Иванов Митев, дбн, Катедра по Медицинска Химия и Биохимия, ЦММ
- Антония Руменова Исаева, биолог, Катедра медицинска химия и биохимия
- Проф. Диана Христова Петкова, дбн, Институт по биофизика, БАН
- Д-р Галя Марчева Станева, научен сътрудник, Институт по биофизика, БАН
- Таня Тодорова Марковска, биолог, Институт по биофизика, БАН
- Райна Иванова Георгиева, биолог, Институт по биофизика, БАН

БАЗОВА ОРГАНИЗАЦИЯ: Катедра Медицинска химия и биохимия, Медицински факултет, МУ-София

РЕЗУЛТАТИ:

Мастните киселини са много важни за функционирането на клетките тъй като те влияят върху мембранната структура и функция. Изследванията върху инкорпорирането на късо верижни мастни киселини в клетъчни култури отглеждани в условията на триизмерен матрикс предполагат два различни молекулни механизма, които зависят от структурта на киселината. Палмитиновата киселина се включва в клетките чрез проста дифузия, докато олеиновата киселина показва транспортен процес, които се характеризира с крива на насищане. Тези два механизма предпазват клетката от излишни количества на тези мастни киселини и осигуряват оптимални условия за протичане на клетъчните функции. Включването на докозохексаеновата киселина в клетките зависи от концентрацията на киселината в хранителната среда, но не зависи от времето на третиране, защото се инкорпорира спонтанно в определени домени на мембраната. Проведени са изследвания с гигантски униламеларни липозоми и диференциална сканираща калориметрия на трикомпонентни смеси от фосфатидилхолин с олеинова или докозохексаенова киселина на втора позиция на глицероловия гръбнак: сфингомиелин и холестерол и е показано, докозохексаеновата киселина предизвиква поява на домени при температури близки до физиологичните.

НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ ПРОЯВИ:

- Damyanova R, Markovska T, Mitev V, Staneva G, Petkova D. Uptake of fatty acids by fibroblasts cultured as three – dimensional matrix. Comp Rend. Bulg. Acad Sci, 63, 2010 (in press)

Научният отчет е приет с **ОТЛИЧНА** оценка по скалата на СМН.

Договор № 24/2009 г. Изследване на съдържанието и произхода на хомоцистеин във вино и други ферментационни продукти

ВОДЕЩ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ: Гл.ас. Силвия Георгиева Календерова

ЧЛЕНОВЕ НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ЕКИП:

- Бистра Росенова Бенкова, доктор, специалист, Катедра Медицинска химия и биохимия -напуснала.

- Антония Руменова Исаева, дб, Катедра Медицинска химия и биохимия
- Проф. Ваньо Иванов Митев, дбн, Катедра по Медицинска Химия и Биохимия, ЦММ

БАЗОВА ОРГАНИЗАЦИЯ: Катедра Медицинска Химия и Биохимия, МФ, МУ-София.

РЕЗУЛТАТИ:

Повишените плазмени нива на хомоцистеин са тясно свързани с редица патологични състояния. Скорошни данни от литературата показват наличието на зависимост между високата консумация на вино и други алкохолни напитки и повишените концентрации на хомоцистеин, а от там и на повишен риск от сърдечно – съдови заболявания. Причините за този ефект на алкохола все още са обект на дебати и не са напълно изяснени. Освен това, все още не са правени изследвания, които да установят възможното присъствие на хомоцистеина в състава на виното или други спиртни напитки. Добре известен е факта, че разнообразни летливи серни съединения, както и нелетливи тиол-съдържащи компоненти търпят метаболитни превръщания по време на ферментацията на гроздето. Освен това може да се отбележи, че хомоцистеинът е ключов метаболит в метаболизма на сярата при дрождите, което от своя страна може да бъде причина за възможното присъствие на този компонент в крайния продукт на ферментационния процес – виното. В действителност в литературата няма данни за съдържание на хомоцистеин във вино. Не са правени изследвания дали то може да допринесе за повишаване на плазмените нива на този компонент. Поради това в настоящия научно-изследователски труд ние си поставихме за цел да изследваме съдържанието на хомоцистеин във вина с различен произход и различен сорт. Количественото съдържание на хомоцистеин бе определено в 36 проби от червени и бели вина с дефиниран произход от различни региони на България. Отчетените нива на хомоцистеин са от порядъка на $\mu\text{M.l}^{-1}$, което предопределя необходимостта от понататъшни изследвания, които да установят възможността от усвояване на този рисков фактор от организма. Не е изключена възможността наличието на хомоцистеин във виното да повлиява плазмените му нива след прекомерна консумация на вино. Необходими са допълнителни проучвания в тази насока, за да се оцени риска от съдържащия се във виното хомоцистеин върху здравословното състояние.

НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ И ПРОЯВИ:

- Benkova B, Lozanov V, Ivanov IP, Stoev G, Yordanova N, Milchova M, Kalenderova S, Mitev V. Quantitation of homocysteine content in wine. European Food Research and Technology, 230, 2009, 361.

Научният отчет е приет с **ОТЛИЧНА** оценка по скалата на СМН.

Договор № 17/2009 г. Приложение на уринарните L-DOPA, катехоламини и техните метаболити при диагностика на пациенти с Болест на Паркинсон

ВОДЕЩ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ: Людмила Владимирова Матева

ЧЛЕНОВЕ НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ЕКИП:

- Проф. Ваньо Иванов Митев, дбн, Катедра по Медицинска Химия и Биохимия, ЦММ
- Ас. Стефан Светозаров Петров, химик, МФ, Кат. "Медицинска химия и биохимия"

БАЗОВА ОРГАНИЗАЦИЯ: Медицински Факултет, Кат. "Медицинска химия и биохимия"; Здраве 2, София 1431

РЕЗУЛТАТИ:

Катехоламините и метанефрините играят важна роля за информацията за трансмисията и регулацията на метаболизма в човешкото тяло. Количественото определяне на катехоламините, метанефрините и L-DOPA са важни за ранната диагностика на болестта на Паркинсон. Използвахме ВЕТХ-метод с флуоресцентна детекция за анализ на концентрациите на катехоламини, метанефрини и L-DOPA в проби от плазма и урина. Концентрациите на катехоламини, метанефрини и L-DOPA в проби от плазма и урина бяха сравнени при здрави доброволци и при пациенти с болест на Паркинсон и бяха направени съответните изводи за промените в концентрациите на тези вещества. Най-общо се наблюдава намаление в концентрациите на норепинефрин (3 пъти при плазма и с около 30% при урина), допамин (8 пъти при плазма и 10 пъти при урина) и L-DOPA (6 пъти при плазма и 10 пъти при урина) в плазма и урина при пациенти с болест на Паркинсон.

НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ И ПРОЯВИ:

- Mateva LV, Petrov SS, Mitev VI. Simultaneous determination of free DOPA, Catecholamines and Metanephrines in plasma and urine for early diagnosis of Parkinson disease. Статията е изпратена за публикуване в Journal of Liquid Chromatography & Related Technologies през май 2010г.

Научният отчет е приет с *ДОБРА* оценка по скалата на СМН.

Договор № 14/2009 г. Микроструктурни геномни изменения при идиопатична азооспермия и олигоспермия в периферна кръв и еякулат– изследване чрез ДНК микрочипове

ВОДЕЩ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ: Гл.ас. Ралица Стефанова Живкова, дб

ЧЛЕНОВЕ НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ЕКИП:

- Гл.ас. Вера Илиева Дамянова, Катедра по Медицинска биология
- Гл.ас. Савина Петрова Хаджидекова, Катедра по Медицинска генетика

- Весела Борисова Николова, дб, Катедра по Акушерство и гинекология
- Десислава Валентинова Нешева, биолог, Катедра по Медицинска генетика
- Доц. Драга Иванова Тончева, дбн, Катедра по Медицинска генетика
- Доц. Илия Цветанов Ватев, Доктор, Катедра по Медицинска биология

БАЗОВА ОРГАНИЗАЦИЯ: Катедра по Биология, 1431 София, ул. Здраве 2

РЕЗУЛТАТИ:

Геномните дисбаланси са често срещани при различни видове инфертилитет и имат значение при третирането на безплодието при човека. Сравнителната геномна хибридизация (CGH) върху микрочипове е най-съвременната техника за изследване на отклоненията в генома, защото дава възможност за паралелна оценка на всички хромозоми и притежава много висока резолюция. Ние анализирахме геномните дисбаланси в проби от периферна кръв на 10 мъже с идиопатична олигоастенотератозооспермия или азооспермия чрез CGH с микрочипове, покриващи целия геном. Установихме микроаберации при изследваните пациенти, като броят на промените беше 1 - 2 на проба. В аберациите имаше 2 - 16 засегнати клонове, даващи отражение върху размера на изменените участъци от 0,5 - 16 Mb. Данните показват, че Y-микроаберациите са най-честите аберации и засягат гени в Y-хромозомата, отговорни за нормалната сперматогенеза и зреенето на сперматозоидите. В допълнение към микроаберациите на Y-хромозомата, ние открихме още няколко засегнати локуси, включващи 3q26.32 делеция заедно с 14q11.1 делеция, 9q12 делеция, 5q35.1 амплификация, 7p22.3 амплификация и 17q12-17q21.2 амплификация, която обхваща участък с различни гени, кодиращи участници в различни процеси на регулация на клетъчния цикъл и посттранслационната обработка на белтъците. Установихме и аберация в ген, отговорен за zona pellucida-свързващ белтък 2 (ZPBP2) с важно значение при сперматогенезата и оплождането. Получените резултати очертават значението на изследванията чрез CGH с микрочипове като обещаваща област на научни изследвания със сериозно клинично приложение.

Научният отчет е приет с **ДОБРА** оценка по скалата на СМН.

Договор № 11/2009 г. Проучване ролята на човешките полиомни вируси (ВК и JC) при развитието на първични мозъчни тумори

ВОДЕЩ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ: Проф. Венцеслав Асенов Бусарски, дмн

ЧЛЕНОВЕ НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ЕКИП:

- Дилян Валентинов Фердинандов, Клиника по Неврохирургия, УМБАЛ „Св. Иван Рилски“
- Илия Димитров Цеков, Лаборатория по Молекулярна Вирусология, НЦЗПБ

- Антония Димитрова Петрова, Лаборатория по Молекулярна Вирусология, НЦЗПБ

БАЗОВА ОРГАНИЗАЦИЯ: Медицински Факултет, Катедра по неврохирургия; УМБАЛ „Св. Иван Рилски“, Клиника по неврохирургия

РЕЗУЛТАТИ:

Проучването е първо по рода си за България. Бяха конструирани, оптимизирани и апробирани системи за детекция на полиомните вируси JC и BK. Използвани бяха технологиите SYBR Green, LUX и Taqman real-time PCR. Половината от пробите на пациенти с глиобластоми (n=40) бяха LT положителни. Сред групата с астроцитомии (n=20) и с олигодендроглиомии (n=12) положителни бяха съответно 35% и 33.3%. Сред останалите групи LT бе амплифициран при: 2 от 3 олигоастроцитомии; 3 от 5 ганглиоглиомии; 2 от 5 медулобластоми; 1 от 3 пинеоцитомии; но не и при 5-те тествани проби от епендимомии. Всички положителни проби, бяха с късен прагов цикъл на нарастване на флуоресцентния сигнал вариращ между 36 и 50. NCCR при повечето проби не бе амплифициран, като само 21 бяха положителни и то със стартов брой на секвенциите в обхвата на 10-1000 копия. При 8 от пробите LT и NCCR бяха едновременно положителни. Наличието на полиомни секвенции както и белезите за непродуктивна вирусна инфекция подкрепят потенциалната роля на JCV като фактор за индукция/промоция на първични мозъчни тумори. Получените резултати са база от данни която може да послужи при последващи проучвания в областта.

НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ И ПРОЯВИ:

- Tsekov ID et al. SYBR Green Based Real-Time PCR Assay for Detection of Polyomavirus JC. *Problems of infectious and parasitic diseases* 37, 2009, № 1, 15-16.
- Tsekov ID et al. Design and Evaluation of New Light-Up-on-Extension (LUX) Real-Time PCR Primer System for Detection of *Polyomavirus Hominis 2* (JC Virus) in Clinical Samples. *Biotechnol & Biotechnol Eq.* 23, 2009, № 3, 1360-1363.
- Kalvatchev ZN et al. Effective Light-Up-on-Extension Real-Time PCR Primer Systems for Rapid Detection of Human Viruses. *Laboratory medicine* 41, 2010, № 3, 150-155. (IF=0.309)
- Tsekov ID et al. Involvement of Polyomavirus JC in the Process of Neurooncogenesis. *Cr. Acad. Bulg. Sci.*, (in press).
- Tsekov ID et al. Prevalence of JC polyomavirus genomic sequences from the large T-antigen and non-coding control regions among Bulgarian patients with primary brain tumours. *Clinical Neurology and Neurosurgery* (under peer-review).
- Цеков ИД и др. Роля и значение на HPoV за развитие на мозъчни неоплазии. 19-та Ежегодна Асамблея на ИМАВ „Инфекции и Рак“. Златни Пясъци, България, 7-10 Май, 2009.
- Ferdinandov DV et al. Association of JC Virus DNA Sequences with Various Primary Brain Tumors. XIV World Congress of Neurological Surgery, Boston, USA, August 30-Sept. 4 2009, Abstracts Book p. 29; CO3.

- Tsekov ID et al. Altered infection with JC virus as a premise for *in vivo* malignant transformation of glial cells. The EANS Annual Meeting 2010, Groningen, The Netherlands, March 25-27, Abstract 504.

Научният отчет е приет с **ОТЛИЧНА** оценка по скалата на СМН.

Договор № 21/2009 г. Роля на азотния оксид, продуциран от невроналната азотен оксид синтаза в регулацията на бързите колебания на артериалното налягане и сърдечната честота у спонтанно-хипертензивни плъхове

ВОДЕЩ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ: Петя Павлова Маркова

ЧЛЕНОВЕ НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ЕКИП:

- Ст. Ас. Рене Димитрова Милева-Попова, Катедра по Физиология
- Иван Константинов Чакалов, студент
- Деян Мирославов Попов, студент
- Орлин Орлинов Павлов, студент

БАЗОВА ОРГАНИЗАЦИЯ: Медицински Факултет, МУ - София

РЕЗУЛТАТИ:

Експериментите бяха проведени на будни нормотензивни плъхове Wistar и спонтанно-хипертензивни плъхове (SHR). Селективното инхибиране на невроналната азотен оксид синтаза (nNOS) със 7-Nitroindazole (2 mg/kg/h, i.v.) не предизвика промени в средните стойности на артериалното налягане и сърдечната честота у двете изследвани групи животни. У нормотензивните плъхове Wistar, nNOS понижи симпатиково медираните колебания на сърдечната честота и промени симпатико-вагусовия баланс. В спектрограмите на артериалното налягане nNOS повлия единствено високочестотните колебания на систолното артериално налягане. За разлика от нормотензивните плъхове, у SHR nNOS не повлия вариациите на сърдечната честота и симпатико-вагусовия баланс, но усили мощността на колебания на артериалното налягане. Азотния оксид, синтезиран от nNOS има съществена роля в генерирането на бързите осцилации на сърдечната честота, медирани от симпатиковия дял на автономната нервна ситема и в поддържането на симпатико-вагусовия баланс у нормотензивните плъхове от линията Wistar. У SHR, синтезираният от nNOS азотен оксид модулира бързите колебания на артериалното налягане. Синтезираният от nNOS азотен оксид осъществява ефектите си върху сърдечно-съдовата вариабилност по различни механизми у нормотензивни и спонтанно-хипертензивни плъхове.

НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ И ПРОЯВИ:

- Markova P, R Girchev, B Iliev, D Popov. Heart rate variability during nNOS inhibition in spontaneously hypertensive rats. Submitted for approval in Trakia Journal of Sciences

- Markova P, R Girchev, B Iliev, D Popov. Heart rate variability during nNOS inhibition in spontaneously hypertensive rats. Anniversary Scientific Conference 15 Years Trakia University, Stara Zagora, 21.05.2010, p.6
- Iliev B, D Popov, S Ognyanova. Influence of nitric oxide produced by nNOS on symptho-vagal balance in conscious rats, IX International Congress of Medical Sciences, Sofia, Bulgaria, 13-16. 05. 2010, Tribuna medica, Vol. LXII, Suppl. 1/2010, Abstract book p.76 - awarded 3rd place, preclinical poster section.
- Popov D, B Iliev, S Ognyanova, O Pavlov. The sympathetic mediated oscillations of systolic arterial blood pressure in spontaneously hypertensive rats during selective nNOS inhibition, IX International Congress of Medical Sciences, Sofia, Bulgaria, 13-16. 05. 2010, Tribuna medica, Vol. LXII, Suppl. 1/2010, Abstract book p.40 - awarded 2nd place, preclinical oral session.
- Popov D, B Iliev. Blood pressure and heart rate variability during selective nNOS inhibition in conscious rats. Submitted for participation in 21st European Students' Conference, Berlin, Germany, 13-17. 10. 2010.

Научният отчет е приет с **ОТЛИЧНА** оценка по скалата на СМН.

Договор № 51/2009 г. Анализ на полиморфни варианти в кандидат гени, асоциирани с рак на простатата

ВОДЕЩ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ: Гл.ас. Радка Петрова Кънева, дм

ЧЛЕНОВЕ НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ЕКИП:

- Ас. Атанаска Величкова Миткова, дм, Катедра “Химия и Биохимия”
- Проф. Ваньо Митев, дбн, Катедра по Медицинска Химия и Биохимия, ЦММ
- Проф. Чавдар Славов, УМБАЛ „Александровска”, Клиника по урология
- Еленко Петков Попов, дм, УМБАЛ „Александровска”, Клиника по урология
- Проф. Иво Маринов Кременски, дмн, СБАЛАГ “Майчин дом”, ЦММ, НГЛ
- Олга Живанова Белчева, дм, ЦММ
- Момчил Антонов Николов, Катедра “Химия и Биохимия”, ЦММ
- Богомила Петкова Черкелова, Катедра по Акушерство и Гинекология, НГЛ
- Светлана Любомирова Христова, дм, УМБАЛ „Александровска”, Център по клинична патология
- Александрина Иванова Влахова, УМБАЛ „Александровска”, Център по клинична патология
- Тихомир Илийчев Диков, УМБАЛ „Александровска”, Център по клинична патология

БАЗОВА ОРГАНИЗАЦИЯ: Катедра “Химия и Биохимия”, Медицински Факултет, МУ-София

РЕЗУЛТАТИ:

Ракът на простатата (РП) е полигенно, заболяване, за което са открити множество локуси с малък ефект. Проведохме репликационно асоциативно проучване чрез генотипиране с TaqMan® метод на група от 190 пациенти с РП и 195 контроли с цел потвърждаване на връзката между

заболяването и полиморфизмите разположени в 7q21, 8q24, 10q11, 11p15, 12q13, 19q13.

Не открихме асоциация на rs6465657(7q21), rs1447295(8q24), rs902774(12q13), rs266849 и rs2659056(19q13) с РП. Тенденция за асоциация има Т/С генотипа на rs10993994(10q11), а алелът Т показва един път и половина увеличаване на риска за развитие на лимфни метастази при пациентите ($p=0.046$). Анализът на rs7920517 на 10q11 показва, че G/A генотипът води до двукратно повишаване на риска за развитие на РП, а алел А в хомозиготно състояние е протективен. Полиморфизмите rs6983267 и rs10505477 в 8q24 са статистически значимо асоциирани с развитие на РП с висок Gleason score. В съгласие с литературните данни rs7127900 в 11p15 се оказва асоцииран с РП и при българи, като хетерозиготните носители имат почти двукратно увеличен риск ($p=0.015$), а генотипът G/G е протективен. С настоящото проучване се потвърждава ролята на локуси 8q24, 10q11, 11p15 за развитие на РП в български мъже. Необходимо е по-мощно изследване за категорично изясняване на приноса на идентифицираните локуси в етиологията на РП.

НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ И ПРОЯВИ:

- Eeles RA et al. Identification of seven new prostate cancer susceptibility loci through a genom-wide association study. *Nature genetics* 2009; 41(10):1116-1123.
- Kachakova DL et al, Polymorphic variants in *CYP1B1* linked with increased risk for prostate cancer in Bulgarian patients, European Human Genetics Conference, Gothenburg, Sweden, June 12-15, 2010, p.189-190
- Kachakova DL et al Association study of polymorphic variants in chromosome locus 8q24 linked with prostate cancer in Bulgarian patients, 21-st Meeting of the European Association for Cancer Research, Oslo, Norway, June 26-29, 2010, p.220
- Popov EP et al Role of genetic polymorphisms in *SRD5A2* gene in progression of prostate cancer, IX International Congress of Medica Sciences, Sofia, Bulgaria, May 13-16, 2010, p.65
- Popov EP et al Prostate cancer risk association with SNP polymorphic variants of *CYP1B1* gene in the Bulgarian population, 25th Anniversary Congress of the European Association of Urology, Barcelona, Spain, April 16-20, 2010, p. 242
- Slavov CK et al Role of genetic polymorphism in *SRD5A2* gene in progression of prostate cancer, 30th Congress of the Societe Internationale d'Urologie, November 1-5, 2009

Научният отчет е приет с **ОТЛИЧНА** оценка по скалата на СМН.

Договор № 22/2009 г. Влияние на неселективно инхибиране на азотен оксид синтазата върху нивата на простагландин E₂ и простагландин F₂-alpha в урина и плазма у спонтанно-хипертензивни плъхове
ВОДЕЩ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ: Гл.ас. Юри Пенков Няголов, дм

ЧЛЕНОВЕ НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ЕКИП:

- Петя Павлова Маркова, биолог, Катедра по Физиология
- Веселина Кирилова Вучидолова, биохимик, Катедра по Физиология
- Георги Стефанов Лютов, студент
- Елица Рашкова Герова, студент
- Красимира Орлинова Атанасова, студент

БАЗОВА ОРГАНИЗАЦИЯ: Катедра по Физиология, МФ, МУ - София

РЕЗУЛТАТИ:

Изследва се уринната концентрация и екскреция на PG-E₂ и PG-F₂α при плъхове Wistar и спонтанно хипертензивни плъхове (SHR) след неселективно инхибиране на NO-синтазата от N⁰-Nitro-L-Arginine methyl ester (L-NAME). Експериментите са проведени върху 18 будни плъха Wistar rats и 18 SHR. L-NAME (10 mg/kg) се въвежда еднократно във феморалната вена. Артериалното налягане се регистрира на *a. femoralis*. Урината е събирана от имплантиран катетър на пикочния мехур. Концентрациите на PG-E₂ и PG-F₂α са определени по ELISA метод. Различия в диурезат между нетретирани плъхове Wistar и SHR не се установяват. Концентрациите и екскрецията на PG-E₂ и PG-F₂α при SHR се увеличават значимо в сравнение с Wistar. L-NAME повишава значимо артериалното налягане и диурезата, както при плъховете Wistar, така и при SHR. Инхибирането на NOS повишава концентрацията и екскрецията на PG-E₂ при Wistar и SHR. L-NAME не променя концентрацията и екскрецията на PG-F₂α при плъхове Wistar. При SHR нхибирането на NOS води до понижение на концентрацията на PG-F₂α в урината, но екскрецията му е повишена.

НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ И ПРОЯВИ:

- Nyagolov YP, P Markova, V Vuchidolova, K Atanassova, R Girchev. The effect of nonselective nitric oxide synthase inhibition on urine prostaglandin E₂ and prostaglandin F₂α excretion in spontaneously hypertensive rats - предадена за печат, Comptes rendus de l'Academie bulgare des Sciences.
- Atanassova K, B Iliev, D Popov, E Gerova, The effect of nitric oxide synthase inhibition on urine prostaglandin F₂α in spontaneously hypertensive rats, IX International Congress of Medical Sciences, Sofia, Bulgaria, 13-16 May, 2010, Tribuna medica, Vol. LXII, Suppl. 1/2010, Abstract book p.77 - awarded 1st place, preclinical section - poster session.
- Pavlov O, K Atanasova, D Popov, B Iliev, Renal prostaglandin E₂ excretion during nonselective nitric oxide synthase inhibition in Wistar rats IX International Congress of Medical Sciences, Sofia, Bulgaria, 13-16 May, 2010, Tribuna medica, Vol. LXII, Suppl. 1/2010, Abstract book p.41 - awarded 1st place, preclinical section - oral presentation

Научният отчет е приет с **ВИСОКА** оценка по скалата на СМН.

Договор № 20/2009 г. Молекулярно-генетични и биохимични проучвания върху неураминидазата и тип III ефекторните протеини, продуцирани от клинично значими щамове *Pseudomonas aeruginosa*

ВОДЕЩ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ: Д-р Тая Василева Стратева, дм

ЧЛЕНОВЕ НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ЕКИП:

- Ас. Томислав Симеонов Костянев, Катедрата по Медицинска микробиология
- Юлия Стоянова Мартева-Проевска, ординатор в Лаборатория по Клинична микробиология, УМБАЛ „Александровска“

БАЗОВА ОРГАНИЗАЦИЯ: Медицински факултет на МУ-София, Катедра по Медицинска микробиология

РЕЗУЛТАТИ:

Бяха проучени 218 клинично значими щамове *Pseudomonas aeruginosa*, включващи изолати от пациенти с муковисциоза (англ. cystic fibrosis – CF) (n=42) и проблемни нозокомиални изолати (n=176), с цел да се определи честотата на гените, кодиращи тип III ефекторни протеини (ExoS, ExoU, ExoT и ExoY) и неураминидаза, както и да се анализира тяхното разпространение в зависимост от групата на пациентите, локализацията на инфекцията и антимикробната резистентност. Бяха установени следните честоти на разпространение на гените: *exoS* – 60.1%, *exoU* – 31.7%, *exoT* – 100%, *exoY* – 86.2%, и *nanI* (неураминидазен ген) – 21.1%. Дялът на щамове *P. aeruginosa*, съдържащи само *exoS* (49.5%) или *exoU* (20.6%), беше по-голям ($P<0.001$) от този на щамове, в които бяха доказани двата гена едновременно (9.1%). Откриването на *nanI* беше значимо по-високо ($P<0.01$) сред CF (38.1%) спрямо non-CF изолатите (17.0%). CF-щамове *P. aeruginosa* с наличен *nanI* ген бяха изолирани само от пациенти (n=6) с често повтарящи се екзацербации на белодробните инфекции и тежко клинично състояние. Честотата на разпространение на проучените гени на вирулентност варираше според локализацията на нозокомиалните инфекции. Два гена (*exoU* и *nanI*) показаха значимо по-висока дисеминация ($P<0.001$) сред полирезистентните (MDR) нозокомиални щамове, в сравнение с non-MDR *P. aeruginosa* (съответно, 42.6% vs. 18.7% и 26.7% vs. 4.0%). Всички щамове, в които беше доказан *nanI*, продуцираха извънклетъчна неураминидаза с ензимна активност от 1.25 до 10.25 U/ml, определена чрез количествения биохимичен метод на Aminoff. В заключение, честотата на *nanI*⁺ изолати *P. aeruginosa* от CF болни беше умерена и в пряка корелация с преобладаването на пациенти в добро клинично състояние. Молекулярно-генетичното доказване на този ген може да се използва като индиректно средство за оценка на прогресията на белодробното заболяване. Тип III секреторната система присъстваше в почти всички изследвани щамове, но изолатите от инфекции с различна локализация се различаваха помежду си по своите ефекторни генотипове. Широкото разпространение на гени, кодиращи тип III ефекторни протеини сред

клиничните изолати *P. aeruginosa*, съответства на важната роля на системата в патогенезата на причинените инфекции.

НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ И ПРОЯВИ:

- Стратева Т и др. Молекулярно-генетични проучвания върху факторите на вирулентност на респираторни изолати *Pseudomonas aeruginosa* от пациенти с муковисцидоза. Наука Пулмология. 2009; г. IV, № 4: стр. 141-145.
- Strateva T et al. Prevalence of the type III effector proteins-encoding genes in clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa*. Probl Inf Parasit Dis 2009; 37, № 2: p. 21-24.
- Strateva T et al. Neuraminidases produced by cystic fibrosis isolates of *Pseudomonas aeruginosa*: gene distribution, enzyme activity and clinical importance. Probl Inf Parasit Dis 2009; 37, № 3: p. 25-27.
- Strateva T et al. Distribution of the type III effector proteins-encoding genes among nosocomial *Pseudomonas aeruginosa* isolates from Bulgaria. Ann Microbiol 2010; 60, № 3: in press. Published online ahead of print on 12 June 2010
- Петрова Г, Т Стратева. Микробиологични находки при изследване на храчки на пациенти с муковисцидоза (постер). XI^{та} Национален Конгрес по Педиатрия с международно участие. Пловдив, България, 16.10.–18.10.2009 г: стр. 142-143.
- Mitov I, R Gergova, T Strateva. Antibiotic resistance and virulence factors in opportunistic Gram-negative bacteria (oral presentation). 1st Southeast European Conference of Chemotherapy and Infection incorporating 20th Jubilee Annual Assembly of IMAB. Varna, Bulgaria, 6-10 May, 2010. Journal of IMAB – Annual Proceeding; Volume 16, Book 1-C, 2010, Part C “Infections – clinical and microbiological aspects”: p. 12-13.
- Petrova G, P Perenovska, V Ulevinov, T Strateva N. Ulevinov. Immunoglobulin levels, cytology and microbiologic investigations of broncho-alveolar lavage in children with cystic fibrosis (poster). 14th International Congress of Immunology. Kobe, Japan, 22-27 August, 2010.

Научният отчет е приет с **ОТЛИЧНА** оценка по скалата на СМН.

Договор № 8/2009 г. Проучване на нови фактори на вирулентност и еволюция на антибактериалната резистентност на *Helicobacter pylori* у нас **ВОДЕЩ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ:** Доц. Людмила Боянова Георгиева, дмн **ЧЛЕНОВЕ НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ЕКИП:**

- Ст.ас. Даниел Валентинов Йорданов, Катедра медицинска микробиология
 - Гл.ас. Румяна Донкова Марковска, дм, Катедра по Медицинска микробиология
 - Д-р Галина Мильова Гергова, ординатор, Катедра по Медицинска микробиология
- БАЗОВА ОРГАНИЗАЦИЯ:** Катедра по Медицинска микробиология, Медицински факултет на МУ - София

РЕЗУЛТАТИ:

Дълготрайните тенденции на антибиотичната резистентност могат да предскажат бъдещи промени в резистентността. Честотата на clarithromycin резистентност (19.4%) на *H. pylori* през 2007-2009 г. беше по-висока спрямо 1990-1995 г. (6.2%). МПК₉₀ на erythromycin през 1990-1995 г. беше 142-пъти по-ниска от тази на clarithromycin през 2007-2009 г. Хинолоновата резистентност нарастна 7.7 пъти с 5-кратно нарастване на МПК₉₀. Metronidazole и tetracycline показаха 4-кратно намаление на МПК₅₀ от 1990 г. Първичната резистентност беше свързана с възрастта на болните и националната консумация на антибиотици. Резистентността показва дълготрайни промени с по-бърза еволюция за clarithromycin отколкото за другите антибиотици. Увеличената ciprofloxacin резистентност беше установена с удължаване на периода на проучването до 20 години. Гените *cagE* и *vacA* i на *H. pylori* са важни фактори на вирулентност. Язвено болните имаха по-често от останалите щамове с генотипове *cagA*⁺, *cagE*⁺, *vacA* i1, *cagA*⁺/*cagE*⁺ и *vacA* s1a/i1. Генът *cagE*, самостоятелно или в комбинации, беше свързан с възрастта и пола. Имаше различия в честотите на *vacA* алелите при лекувани и нелекувани болни и на *vacA* i1 алела според местоживеенето. Препоръчително е тестването на двата *cag* гена за да се определят по-добре вирулентните щамове. Генотиповете *cagE*⁺ и *cagA*⁺/*cagE*⁺ показаха най-силна асоциация ($p \leq 0.001$) със заболяванията и са добър маркер за щамовата вирулентност и прогнозата на инфекцията. За разлика от *vacA* s1 и s2, *vacA* i алелите дадоха разлики според тежестта на заболяването. Наличието на невирулентни *vacA* генотипове би могло да се свърже с по-висок риск от неуспешна ерадикация, затова се препоръчва стриктен контрол на сътрудничеството на пациентите, особено в тази група.

НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ И ПРОЯВИ:

- Boyanova L, Nikolov R, Gergova G, Evstatiev I, Lazarova E, Kamburov V, Panteleeva E, Spasova Z, Mitov I. Two-decade trends in primary *H. pylori* resistance to antibiotics in Bulgaria. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2010 (in press).
- Boyanova L, Yordanov D, Gergova G, Markovska R, Mitov I. Association of *iceA* and *babA* genotypes in *Helicobacter pylori* strains with patient and strain characteristics. *Anton Leeuw Int J* 2010 (in press).
- Йорданов Д, Боянова Л, Марковска Р, Гергова Г, Митов И. Разпространение на основните фактори на вирулентност на щамове *Helicobacter pylori* според характеристиките на пациентите. (доклад). 8^{ми} Национален Конгрес по клинична микробиология и инфекции на Българската асоциация на микробиолозите. Пловдив, 22-25 април 2010 г.
- Боянова Л, Йорданов Д, Гергова Г, Марковска Р, Митов И. Асоциация на *iceA* и *babA* генотиповете на *Helicobacter pylori* с характеристиките на щамовете и пациентите. (доклад). 8^{ми} Национален Конгрес по клинична микробиология и инфекции на Българската асоциация на микробиолозите. Пловдив, 22-25 април 2010 г.

Научният отчет е приет с **ОТЛИЧНА** оценка по скалата на СМН.

Договор № 18/2009 г. Микробиологична характеристика на клинично значими щамове *Haemophilus influenzae* причинители на обществено-придобити инфекции

ВОДЕЩ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ: Доц. Лена Петрова Сечанова, дм

ЧЛЕНОВЕ НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ЕКИП:

- Проф. Иван Гергов Митов, дмн, Катедра по Медицинска микробиология
- Гл.ас. Весела Васкова Райкова, Катедра по Медицинска микробиология
- Ас. Томислав Симеонов Костянев, Катедра по Медицинска микробиология
- Юлия Стоянова Мартева-Пролевска, ординатор, УМБАЛ „Александровска“

БАЗОВА ОРГАНИЗАЦИЯ: Катедра по Медицинска микробиология, Медицински факултет, МУ-София

РЕЗУЛТАТИ:

Haemophilus influenzae е един от водещите причинители на бактериални обществено-придобити инвазивни и респираторни заболявания при деца и възрастни. Конюгираната ваксината срещу серотип b на *H. influenzae* беше лицензирана в България през 2002 г. и се използваше като препоръчителна до 2009, от тази г. влезе в задължителния имунизационен календар за децата у нас. Целите на това проучване бяха: 1) да се определи серотиповото разпределение чрез PCR генотипиране на капсулните антигени на клинично значими инвазивни и респираторни щамове *H. influenzae* преди въвеждането на Hib ваксината у нас като задължителна и 2) да се анализира антимикробната чувствителност на серотипираните клинични щамове. Общо 178 щама *H. influenzae* бяха изследвани, щамовете бяха изолирани за периода 1994 до 2010 от деца и възрастни пациенти: 53 щама от ликвор (CSF), 8 - от кръв и друг инвазивен, 63 материала от хрчка, 8 ушни ексудата, и 46 секрети от горен-респираторен тракт (URT). Щамовете бяха изолирани от пациенти повечето на болнично лечение и по-малко от тях бяха амбулаторни индивиди с респираторна обществено-придобита инфекция. Всички щамове са идентифицирани с рутинни микробиологични методи. Серотипирането беше проведено с коагутинационен тест и потвърдено с PCR генотипиране. Чувствителността на щамовете към антибиотици беше изследвана с микробульонния метод за определяне на МИК. Бета лактамазната продукция беше определена с хромогенен цефалоспоринов тест-нитроцефин. По-голяма част от изолатите *H. influenzae* бяха от деца на възраст до 5 години (58.2%). От всички серотипирани с PCR метода, 61 щам принадлежаха към серотип b (34.5%). 1 щам беше от серотип f, и останалите 115 щама (65.0%) бяха нетипабилни (безкапсулни) изолати на *H. influenzae* (NTHi). Сред новородените и децата от 2 месеца до 5 години с диагноза менингит или друга инвазивна инфекция всички щамове, с

изключение на 1, бяха от серотип b. При респираторните щамове изолирани от болни с пневмония, остър отитис медиа, синусит или индивиди с хронично белодробно заболяване, най-често се изолираха NТНі щамове (96.5%) и в двете възрастови групи-деца и възрастни. Според резултатите от МІС тестуването на 176 щама *H. influenzae* към 13 антибиотика най-нечувствителните антимикробни препарати бяха: amoxicillin (25.6%), tetracycline (18.8%), chloramphenicol (17.6%), cefaclor (7.4%), azithromycin (4.0%), cefuroxime sodium (2.8%), cefixime (1.7%) and rifampin (1.1%). Като цяло резистентността към ampicillin/amoxicillin се дължеше най-често на β -лактамазна продукция 19.9%. Но β -лактамазната продукция беше много по-висока сред инвазивните щамове - 36.1%, и по-ниска при щамове от респираторен произход - 11.3%. Нивото на резистентност определена от β -лактамази сред менингитните изолати не се е променило за последните 10 години. Според текущите препоръки на CLSI, 2008 за брейкпойнт на антимикробна чувствителност, 10 щама (5.7%) бяха β -лактамаза не продуциращи ampicillin-резистентни щамове (BLNAR) и всичките бяха изолирани от респираторни материали. PCR генотипиране на капсулните антигени трябва да се провежда на всички щамове *H. influenzae* без серотип b. Включването на НіВ ваксината в имунизационния календар на Р. България ще доведе до редуциране на инвазивните инфекции причинени от тип b на *H. influenzae*, но няма да бъде полезна за респираторните инфекции причинени от нетипабилни щамове.

НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ И ПРОЯВИ:

- Kostyanov T, L Setchanova, V Ouzounova-Raykova, Y Proevska, I Mitov. Microbiological characterisation of *Haemophilus influenzae* strains isolated from patients with invasive and respiratory diseases. Online Journal of IMAB (J of IMAB), Annual Proceeding (Scientific Papers) 2010, Volume 16, Book 1-C, Part C - INFECTIONS - CLINICAL AND MICROBIOLOGICAL ASPECTS. <http://www.journal-imab-bg.org/> (in press)
- Kostyanov T, L Setchanova, V Ouzounova-Raykova, Y Proevska, I Mitov. Microbiological characterisation of *Haemophilus influenzae* strains isolated from patients with invasive and respiratory diseases. 20-th Annual Assembly of IMAB, 6-9 May, 2010, Varna, Bulgaria, Abstracts 1st SEECCh&I part Medicine. POSTER SESSION 3:INFECTIONS - CLINICAL AND MICROBIOLOGICAL ASPECTS.

Научният отчет е приет с **ДОБРА** оценка по скалата на СМН.

Договор № 47/2009 г. Епидемиологично типирание и молекулярно-генетични проучвания на механизмите на резистентност и факторите на вирулентност при клинично-значими щамове *E.coli* и *K.pneumoniae*, продуциращи широкоспектърни бета-лактамази (ESBL) в три софийски болници

ВОДЕЩ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ: Гл.ас. Румяна Донкова Марковска, Катедра Микробиология

ЧЛЕНОВЕ НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ЕКИП:

- Добринка Кирилова Иванова, Лаборатория по микробиология, П МБАЛ
- Доц. Бойка Кирилова Маркова, дм, Лаборатория по микробиология, УМБАЛ „Александровска“
- Доц. Магдалена Иванова Лесева, дм, Отделение по клин. микробиология, МБАЛСМ “Н.И.Пирогов”

БАЗОВА ОРГАНИЗАЦИЯ: Катедра микробиология, МУ-София

РЕЗУЛТАТИ:

В трите клинични центъра бяха открити CTX-M и SHV-тип ESBLs, като преобладаващ тип бета-лактамаза беше CTX-M-15. В П МБАЛ и МБАЛСМ “Н.И.Пирогов се установи друг тип ESBL – TEM - 139. Бяха доказани за пръв път в страната продуценти на CTX-M-1 и CTX-M-14 ензими. Резултатите от филогенетичният анализ на ESBL-продуциращите клинични изолати *E.coli* показваха, че над 60% от щамовете са от патогенната филогенетична група B2 и експресират голяма част от изследваните фактори на вирулентност *fim H* (79.7), *fyu A* (83.1), *int A* (72.0) *ups* (55.9) и *tra T* (76.3). Клъстерният анализ на клиничните изолати *E.coli*, основан на резистотипа, вида на ESBLs, RAPD и ARDRA анализите, филогенетичното типирание и експресията на фактори на вирулентност, позволи да бъдат отдиференцирани пет основни клона (E1-E5). Клъстерният анализ на клиничните изолати *K.pneumoniae*, основан на резистотипа, вида на ESBLs, RAPD и ARDRA анализите, позволи да бъдат отдиференцирани седем основни клона (K1-K7). Клоналното разпространение и преноса на плазмиди, кодиращи продукцията на бета-лактамази са основни фактори за между и вътреболничното разпространение на ESBL-продуциращи щамове *E.coli* и *K.pneumoniae* в София. Не бяха установени продуциращи карбапенемази *Enterobacteriaceae* щамове.

НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ И ПРОЯВИ:

- Markovska R, Schneider I, Keuleyan E, Sredkova M, Ivanova D, Markova B, Kostyanov T, Mitov I, Bauernfeind A. Continuous spread of *E.coli* producing extended-spectrum lactamases CTX-M-3 and CTX-M-15 in Bulgaria from 2002 to 2009. 20th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases Vienna, Austria, 10 - 13 April 2010 P1255

Научният отчет е приет с **ДОБРА** оценка по скалата на СМН.

Договор № 12/2009 г. Синтез, хемотрично и фармакологично изследване на нови платинов и паладиеви комплекси с потенциална цитотоксична активност

ВОДЕЩ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ: гл. ас. д-р Адриана Георгиева Бакалова
ЧЛЕНОВЕ НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ЕКИП:

- Доц. Дарвин Славчев Иванов, дх, Катедра "Химия"
- Доц. Росен Годоров Буюклиев, дх, Катедра „Химия“
- Гл. ас. Георги Цветанов Момеков, дф, Катедра „Фармакология, фармакотерапия и токсикология“
- Маг. Фарм. Мая Петрова Кавлакова, докторант, Катедра „Химия“
- Цветелина Антонова Иванова, студент

БАЗОВА ОРГАНИЗАЦИЯ: Фармацевтичен Факултет, МУ-София.

РЕЗУЛТАТИ:

Синтезирани и изучени са два нови комплекса на Pt(II) и Pt(IV) с 3-амино- α -тетралонспиро-5'-хидантоин(ATSH) и четири нови комплекса на Pd(II) с 5-метил-5-(4-пиридил)хидантоин(MPX) и 3-amino-5-methyl-5-(4-pyridyl)-hydantoin(AMPH). Всички новополучени съединения са охарактеризирани чрез химични и физикохимични методи за анализ. Изведени са и техните химични формули. В комплексите на Pt(II) и Pt(IV) с 3-амино- α -тетралонспиро-5'-хидантоин(ATSH) е доказано, че комплексообразването се осъществява чрез азотния атом от аминогрупата. Получените комплекси на Pd(II) с лигандите MPX и AMPH са сравнени с комплексите на Pt(II) със същите лиганди. Сравнителният анализ показва, че по отношение на структурните формули и начина на свързване на органичните лиганди-носители с паладия, те не се различават от съединенията в които комплексообразувател е платината. Получават се комплекси с една и съща обща химична формула $cis-[MeL_2Cl_2]$, където Me е платина или паладий, а L е органичният лиганд. И тук лиганда се свързва с паладия чрез азотния атом от пиридиновия пръстен. По отношение на цитотоксичната им активност паладиевите съединения имат съизмерима противотуморна активност с тази на платиновите съединения със същите лиганди. Всички платинов и паладиеви комплексни съединения са изследвани и за противомикробна активност. Резултатите показват, че изразена антимикотична активност показва един от паладиевите комплекси, а именно: $[Pd(AMPH)_2Br_2] \cdot H_2O$.

НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ И ПРОЯВИ:

- Varbanov H et al. Synthesis of palladium(II) complexes with 3-amino-5-methyl-5-(4-pyridyl)-hydantoin: cytotoxic and antimicrobial investigations - Transition Met. Chem. **35**, 2010, 457–461.
- Bakalova AG et al. Synthesis and cytotoxicity in vitro of new Pt(II),Pt(IV), Pd(II) and Pd(IV) complexes with 5-methyl-5(4-pyridyl)hydantoin and its ethyl and propyl derivatives. Challenges in Inorganic and Materials Chemistry (ISACS3), Hong Kong, China, 20-23 July 2010.

Научният отчет е приет със **ЗАДОВОЛИТЕЛНА** оценка по скалата на СМН.

Договор № 31/2009 г. Синтез и физикохимично охарактеризиране на нови потенциални цитостатици, производни на пиридоксал изоникотиноил хидразона (PIN) и салицилалдехид бензоил хидразона (SBH), и техни метални комплекси. Фармакологично изследване на новосинтезираните съединения

ВОДЕЩ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ: Доц. Дарвин Славчев Иванов, дх
ЧЛЕНОВЕ НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ЕКИП:

- Боряна Иванова Николова-Младенова, Катедра Химия
- Гл.ас. Георги Цветанов Момеков, дф, Катедра по фармакология, фармакотерапия и токсикология
- Доц. Росен Тодоров Буюклиев, дх, Катедра Химия,

БАЗОВА ОРГАНИЗАЦИЯ: Катедра Химия, Катедра по фармакология и токсикология, Фармацевтичен факултет, МУ-София

РЕЗУЛТАТИ:

Синтезирани и охарактеризирани са нов хомолог на хидразоните – 3-метокси-салицилалдехид-изоникотиноил хидразон (mSIH) и 6 нови комплексни съединения на 3-метокси-салицилалдехид-4-хидрокси-бензоил-хидразон (mSBhH) и 3-метокси-салицил-алдехид-изоникотиноил хидразон (mSIH) с металните йони Zn(II), Co(II) и Ni(II). Новите съединения са изследвани с елементен анализ, ИЧ- и ЯМР-спектроскопия с оглед доказването на техните структури. Строежът и химичните връзки на получените комплексни съединения са определени чрез сравнение на спектрите им с изходните спектри на лиганда. На базата на получените резултати бе доказано, че 3-метокси-салицилалдехид-4-хидрокси-бензоил-хидразона и 3-метокси-салицилалдехид-изоникотиноил хидразона се проявява като тридентатен лиганд при координация с изследваните метални йони. Лигандите са изследвани с DFT – ниво B3LYP с оглед оптимизиране на тяхната геометрия и изчисление на някои квантово-химични свойства. Проучена е реактивоспособността на лигандите, чрез изчисление на минимумите на електростатичният потенциал $V(r)$, с цел теоретично предсказване на местата, където металният йон ще предпочете да координира. Лигандът m-SIH проявява силно изразена цитотоксична активност върху изследваните 6 клетъчни линии. Установените стойности на IC_{50} показват висока активност от тази на референтното противотуморно лекарство cisplatin и много по-добра активност от другия сравнителен агент melphalan.. Получените данни дават основание да се заключи, че поради силно изразената цитотоксична активност m-SIH, хидразонът и неговите координационни съединения изискват по-задълбочено фармакологично охарактеризиране.

НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ И ПРОЯВИ:

- Boriana Nikolova-Mladenova, Nenko Halachev , Rumjana Iankova, Georgi Momekov , Darwin Ivanov. "Synthesis, characterization, theoretical calculations and pharmacological investigations of new salicylaldehyde benzoylhydrazone derivates." European Journal of Medicinal Chemistry (изпратена на 13.07.2010 г.)

Научният отчет е приет с **ДОБРА** оценка по скалата на СМН.

Договор № 2/2009 г. Биология на размножаване и семенно покълване на защитени лечебни растения от сем. Asteraceae (*Arnica montana* L. и *Leontopodium alpinum* Cass.) и сем. Caryophyllaceae (*Gypsophila trichotoma* Wend.)

ВОДЕЩ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ: Доц. Екатерина Кръстева Кожухарова, дб
ЧЛЕНОВЕ НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ЕКИП:

- Гл. ас. Весела Иванова Балабанова-Бозушка

БАЗОВА ОРГАНИЗАЦИЯ: Катедра „Фармакогнозия и ботаника”, Фармацевтичен Факултет, МУ - София

РЕЗУЛТАТИ:

През първия вегетационен сезон след засаждане на семеначета от *Arnica montana* бяха проследени следните периоди: лагентен; виргинилен с четири фази: поници, ювенилна, иматурна и матурна фаза. Растенията нарастваха бавно в надземната си част, но интензивно развиваха подземната си част. Адаптацията на арниката при 1450 m н.в. на Витоша е успешно, тъй като условията са най-близки с тези на диворастящите популации. Развитието на *Arnica montana* при 544 m н.в. беше бавно и смъртността беше висока. Семеначетата на *Leontopodium alpinum* са доста чувствителни по отношение на условията на средата и има проблеми с масовото отглеждане. Необходими са допълнителни изследвания за да се установят с по-голяма точност критичните фактори. На този етап може да се твърди, че ниската температура и късия период на осветеност през зимните месеци са негативни действащи фактори върху процеса на покълване. Цветовете на *Gypsophila trichotoma* са самосъвместими, но по правило не се самоопрашват спонтанно, защото имат пространствена изолация между прашниците на тичинките и близалцата. Кръстосаното опрашване се извършва активно от дребни пчели – от семействата Colletidae и Halictidae. Активността на опрашителите е висока както и плодоношението и семенната продукция. Доброто адаптиране на семеначетата в условията на опитното поле показва, че видът е перспективен за култивиране.

НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ И ПРОЯВИ:

- Kozuharova E, A Gogala. Reproductive biology of *Gypsophila trichotoma* Wend. (Caryophyllaceae) - endangered plant species for the Bulgarian flora. Compt. rend. Acad. Bulg. Sci., 63, 2010 - in press
- Balabanova V, A Vitkova. "Peculiarities in ontogenesis of *Arnica montana* L. in Bulgaria". Compt. rend. Acad. Bulg. Sci., 63, 2010 - in press
- Balabanova V, A Vitkova. Peculiarities in ontogenesis of *Arnica montana* L. in Bulgaria. 6th Conference on medical and aromatic plants of southeast European countries, Antalya, Turkey, 18-22 May, 2010, Phcog. Mag., 120. – poster

Научният отчет е приет с **ОТЛИЧНА** оценка по скалата на СМН.

Договор № 13/2009 г. Ефект на елицитори и трансформация чрез Ri-плазмид въху продукцията на биоактивни съединения с антиоксидантна и цитотоксична активност

ВОДЕЦ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ: Проф. Илиана Илиева Йонкова, дфн

ЧЛЕНОВЕ НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ЕКИП:

- Гл.ас. Георги Цветанов Момаков, дф
- Гл.ас. Стефан Цветков Нинов
- Искра Антонова Антонова, биолог
- Маг. Фармацевт Десислава Емилова Миланова
- Романа Владова Въткова, студент
- Пеньо Михалев Георгиев, студент
- Делян Веселинов Матеев, студент
- Георги Димитров Поповски, студент
- Валери Емилов Цветански, студент

БАЗОВА ОРГАНИЗАЦИЯ: Фармацевтичен факултет, Катедра по Фармакогнозия и ботаника

РЕЗУЛТАТИ:

Haïry root култури бяха иницирани от листни експлантати на *Linum thracicum ssp. Thracicum*, чрез инфектиране с *Agrobacterium rhizogenes*. Третирането с MeJA увеличава нивото на вторични метаболити, включително и арилтетралинови лигнани, които са главни метаболити в *Linum thracicum ssp. thracicum*. Проучването бе насочено към продукцията на арилтетралинови лигнани, в haïry roots култури от *Linum thracicum ssp. thracicum*, трансформирани чрез *Agrobacterium rhizogenes*, LBA 9402, култивирани при различни концентрации (50-200 µM) на метил жасмонат (MJ) по време на култивационния период. Лигнаните podophyllotoxin (PTOX) и 6-methoxypodophyllotoxin (MPTOX) са главни лигнани в *Linum thracicum ssp. thracicum*. Съдържанието им се увеличава около два пъти след елицитиране с MJ, но растежът значително се инхибира при високите концентрации на MJ. Най-високо съдържание на лигнани бе установено при третиране с 150 µM

МЈ. Получените резултати предполагат, че елицитирането с МЈ значително повлиява акумулирането на лигнани в hairy roots култури на *Linum thracicum ssp. thracicum*. Изследвана е антипролиферативна активност на екстракти от клетъчни култури на *Linum thracicum* (Griseb.) Degen ssp. *thracicum*, чрез провеждане на МТТ-тест с референтен стандарт антинеопластичния агент етопозид. Екстрактите от *Linum thracicum* (Griseb.) Degen ssp. *thracicum* показват значителна цитотоксичност към всички тествани клетъчни линии. Чрез DPPH-тест бе установено, че фракции от суспензионните култури, съдържащи флавон-С-гликозиди и лигнани на *Linum thracicum ssp. thracicum* показват висока радикал свързваща активност.

НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ И ПРОЯВИ:

- Ionkova I, I Antonova, G Momekov, (2010), Effect of methyl jasmonate on production of ariltetralin lignans in hairy root cultures of *Linum thracicum ssp. thracicum*, Proceedings of 6th Conference on Aromatic and Medicinal Plants - СМАРSEEC, Antalya April 18-22, Turkey, 536-543
- Ionkova I, I Antonova, G Momekov, (2010), Effect of methyl jasmonate on production of ariltetralin lignans in hairy root cultures of *Linum thracicum ssp. thracicum*, Proceedings of 6th Conference on Aromatic and Medicinal Plants - СМАРSEEC, Antalya April 18-22, Turkey, Poster PP-408, Abstract p. S167

Научният отчет е приет с **ВИСОКА** оценка по скалата на СМН.

МЕДИКО-КЛИНИЧНА ОБЛАСТ

Договор № 42/2008 г. Изследване на ефекта на мелатонин върху активността на глутатион пероксидазата при болни с епилепсия
ВОДЕЩ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ: Доц. Пенчо Николов Колев, дм
ЧЛЕНОВЕ НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ЕКИП:

- Мартин Николаев Марков, докторант, УСБАЛНП Св. Наум"

БАЗОВА ОРГАНИЗАЦИЯ: УСБАЛНП "Св. Наум" отделение по Неврофизиология
РЕЗУЛТАТИ:

Съществуват доказателства, че образуването на свободни радикали или намалената активност на антиоксидантните защитни механизми могат да предизвикат някои форми на епилепсия, а също така и да увеличават риска от повторно възникване на епилептични пристъпи. Съществуват проучвания за ефекта на различни антиоксиданти върху честотата на епилептичните пристъпи и върху оксидативния стрес в организма. Важна роля в тези процеси играе хормонът мелатонин (MEL). Целта на нашето изследване бе да се изследва ефекта на мелатонин върху активността на глутатион пероксидазата (GPx), като маркер на антиоксидантната защита на организма, при болни с епилепсия. За постигане на тази цел бяха изследвани 3 групи болни с епилепсия с парциални и ВГТКП, на лечение с VPA, CBZ и комбинация VPA+CBZ. Определено бяха нивата на GPx преди и след едномесечен курс с MEL 3 мг/дн. Резултатите показват по-ниско ниво на GPx, при болните с епилепсия в сравнение със здравите контроли, преди започването на лечението с MEL. След прилагане на MEL се регистрира статистически значимо покачване на активността на GPx и в трите групи болни с епилепсия, по-изразено в групите на лечение с VPA и VPA+CBZ и по-малко в групата на лечение с CBZ. И при трите групи пациенти с епилепсия повишаването на активността на ензима е статистически значимо при подгрупите с давност на заболяването под 5 години и при подгрупите с честота на парциални пристъпи до 3 в месеца). Не се открива и линейна зависимост между стойностите на GPx и нивата на VPA и CBZ в кръвта. Тези резултати показват ползата от ранното включване на периодични курсове мелатонин към терапията на болни с епилепсия

НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ:

- Марков М, Колев П. Изследване на ефекта на мелатонин върху активността на глутатион пероксидазата при болни с епилепсия. Journal of Clinical Medicine. Под печат.

Научният отчет е приет с **ВИСОКА** оценка по скалата на СМН.

Договор № 43/2008 г. Деперсонализационни / дереализационни находки и перцептивни характеристики при вестибуларно болни

ВОДЕЩ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ: Проф. Огнян Иванов Колев, дмн,

ЧЛЕНОВЕ НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ЕКИП:

- Иво Сашков Асенов, ординатор, СБАЛНП „Св. Наум“;
- Спаска Олегова Георгиева – Жостова, докторант, СБАЛНП „Св. Наум“;
- Катерина Илионова Стамболиева, дб, н.с. I ст., БАН, Институт по физиология.

БАЗОВА ОРГАНИЗАЦИЯ: УСБАЛНП “ Св. Наум”, Сектор по невроотология

РЕЗУЛТАТИ:

Целта на настоящото изследване е да се определи преобладаването на деперсонализационните / дереализационните преживявания при вестибуларни пациенти, в сравнение със здрави контроли. Да се потърси експериментално потвърждение на връзката между деперсонализацията / дереализацията и вестибуларната дисфункция чрез провокиране на деперсонализационните / дереализационните изживявания чрез дозирана калорична стимулация на лабиринта. Методи: 21 здрави контроли и 39 лица с периферна вестибуларна дисфункция участваха в изследването. Всички те попълниха 1) Въпросник за общото здравословно състояние; 2) Самооценъчен въпросник на HADS (Snaith & Zigmond, 1994); 3) Въпросник за определяне деперсонализационни/дереализационни симптоми (Cox & Swinson (2002)). Експерименталното потвърждаване за „вестибуларното провокиране” на деперсонализационни/дереализационни симптоми се оцени чрез калорично дразнене на лабиринта. Резултати: Честотата и остротата на симптомите при вестибуларните пациенти беше значително по-висока в сравнение с контролите. При контролите най-чести симптоми бяха „времето изглежда, че минава много бавно”, „трудност в концентрирането”, “dèjà vu”. При пациентите, като се изключи замаяност, най-честите симптоми бяха „чувствате, че земята под краката ви се клати”, „чувствате се объркан”, „чувствате се отнесен / не на себе си”. Като се изключи чувството на замаяност, калоричната стимулация провокира деперсонализационни/дереализационни симптоми, които здрави лица отредоха да са имали преди и ги изпитваха за пръв път сега по време на изследването. Вестибуларно болните лица съобщиха, че симптомите предизвикани от калоричната стимулация са подобни на тези, провокирани от болестта. Заключение: Деперсонализационните/дереализационните симптоми са по-чести и качествено различни при условия на нефизиологична вестибуларна стимулация. При вестибуларното заболяване, честото чувство на дереализация може да се провокира, защото променените жестибуларни сигнали се разминават с другите сензорни модалности и създават погрешна

рамка на пространствени отношения, което създава у пациента чувство на отделяне от околният свят.

Научният отчет е приет с **ВИСОКА** оценка по скалата на СМН.

Споразумение № 2/2008 г. по Договор № 4/2007 г. HLA генетичен полиморфизъм при болни с антифосфолипиден синдром

ВОДЕЩ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ: проф. Марта Петрова Балева, дмн

ЧЛЕНОВЕ НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ЕКИП:

- проф. Фани Георгиева Мартинова, дмн, МБАЛ „Пирогов“
- Доц. Регина Жак Джераси, Клиника по нефрология, УМБАЛ „Александровска“
- доц. Мария Петрова Тодорова, Кат. Патофизиология
- Ас. Милена Красиминова Николова, Клиника по нефрология, УМБАЛ „Александровска“

БАЗОВА ОРГАНИЗАЦИЯ: УМБАЛ «Александровска»

РЕЗУЛТАТИ:

Антифосфолипидният синдром (АФС) е заболяване, което има неизяснена етиология и сложна и недостатъчно проучена патогенеза. В литературата има малко данни за връзката на синдрома с определен хаплотип. Трудностите и ограниченията, които възникват при генетичните изследвания на болни с АФС са свързани с подбора на болните, влиянието на използваните лекарства, активността на болестта, географските и расовите различия. В този смисъл многоцентровите, многонационални проучвания имат голямо значение, тъй като се очаква да допринесат за изясняване на проблемите около това заболяване. При болни с антифосфолипиден синдром и системен лупус и белодробен тромбемболизъм ние установихме по-често носителство на HLA DRB1*03 и DQB1*02.

Ключови думи: антифосфолипиден синдром, HLA.

НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ:

- Балева М, И Ф. Мартинова. Антифосфолипиден синдром и HLA. Ревматология, 16, 2008, 1-2, 14-16.
- М Балева, Ф Мартинова, В Попова, Б Киперова, Р Джераси, М Николова. HLA DRB1 и HLADQB1 при болни със системен лупус и антифосфолипиден синдром (първо съобщение), Мед. преглед (под печат).

Научният отчет е приет с **ВИСОКА** оценка по скалата на СМН.

Договор № 2/2008 г. Т- SPOT – ТВ метод за по-прецизна диагностика на туберкулозното заболяване и латентна туберкулозна инфекция
ВОДЕЩ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ: Гл.ас. Светлана Атанасова Велизарова
ЧЛЕНОВЕ НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ЕКИП:

- Ст.ас. Албена Иванова Спасова, СБАЛББ”Света София”
- Калинка Лазарова Пенкова, лекар, частна болница”Малинов”
- Даниела Николова Балтаджиева, лекар, частна болница”Малинов”

БАЗОВА ОРГАНИЗАЦИЯ: СБАЛББ”Света София

РЕЗУЛТАТИ:

За периода на проучването в Университетска детска клиника по белодробни болести бяха изследвани 135 деца във възрастта от 0 до 18 години. От тях 88 бяха болни от туберкулоза. 38 с ЛТБИ и 9 деца контролна група. Децата бяха изследвани с туберкулинова нест на Манту, Т SPOT ТВ тест и параклиника. При всички деца бе отчитано наличието или рипсата на БЦЖ белег, контакта с туберкулозно болни бацилоотдели и наличие или липса на бацилоотделяние при самите деца. Всички тези показатели се отчитаха в взаимовръзка с предложените имунологични тестове. Във възрастта от 0-3 години броя децата реагирани с хиперергия бе 47,2%, а позитивни на Т SPOT ТВ бяха 61,1% т.е. двата теста дадоха почти еднакви резултати. При възрастта от 4-7 години броя на хиперергичните беше 64%, а положителните на Т SPOT ТВ 84%. В този случай Т SPOT ТВ даде по-добри резултати. При последната група над 8 години хиперергичните бяха 68%, а позитивните на Т SPOT ТВ 80%, което също показва по-добрите му диагностични качества. Най-добри бяха резултатите при извънбелодробните форми на туберкулоза където Т SPOT ТВ бе позитивен при всички форми като само две деца бяха отрицателни и то с тежки форми на туберкулоза. При децата с латентна туберкулозна инфекция туберкулиновата проба на Манту даде по добри резултати.

Ключови думи: IGRA, Т SPOT ТВ, туберкулоза при децата

НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ И ПРОЯВИ:

- Велизарова С А. Т- SPOT – ТВ метод за по-прецизна диагностика на туберкулозното заболяване и латентна туберкулозна инфекция обзор, Български Медицински Журнал vol.1 2007 № 2
Велизарова С А. Съвременна диагностика на туберкулозата при децата Т SPOT ТВ друга алтернатива, Български Медицински Журнал 2009 № 4, Под печат
- Велизарова С А. Т- SPOT – ТВ - другата алтернатива Съвременни диагностични проблеми на туберкулозното заболяване Асоциация по детска пневмология втори национален симпозиум. Рибарица 22-23.11.2008г.
- Велизарова С А. Т- SPOT – ТВ в диагностиката на туберкулозата при децата – другата алтернатива- постер P48, 5 конгрес на Световния съвет за борба с туберкулозата, Дубровник 27-30.05.2009г

- Велизарова СА, Балтаджиева Д, Димитрова ДД, Наумова ЕЙ. Диагностичните възможности на T- SPOT – ТВ за диагностика на туберкулоза при деца контактни на бацилоотделители, 2-ри Европейски конгес по имунология, Берлин 13-16 09.2009г.

Научният отчет е приет с **ВИСОКА** оценка по скалата на СМН.

Договор № 47/2008 г. Имунохистохимични и генетични изследвания при невроендокринни белодробни тумори (типичен карциноид, атипичен карциноид, едроклетъчен невроендокринен карцином и дребноклетъчен карцином), съпоставяне с клинично-патологични показатели
ВОДЕЩ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ: Гл.ас.Янина Георгиева Славова
ЧЛЕНОВЕ НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ЕКИП:

- Проф. Данаил Борисов Петров, дм, СБАЛББ „Св. София, Катедра по Гръдна хирургия;
- д-р Владимир Илиев Джамбазов, главен Ас. , СБАЛББ „Св. София”, Катедра по Гръдна хирургия;
- Ас. д-р Тихомир Илиев Диков, УМБАЛ „Александровска”, Център по клинична патология;
- Проф. Севдалин Славов Начев, дм, „Лаборатория по Обща и клинична патология” към УМБАЛ „Св. Иван Рилски”;
- Проф. Иво Маринов Кременски, дм, Национална генетична лаборатория, ЦММ, СБАЛАГ Майчин дом;

БАЗОВА ОРГАНИЗАЦИЯ: Медицински факултет, КЦ по белодробни болести, СБАЛББ „Света София”

РЕЗУЛТАТИ:

Изследван е оперативно-резекционен материал от 147 пациента претърпели радикална операция за първични невроендокринни тумори на белия дроб: типичен карциноид (ТК) – 69 случая, атипичен карциноид (АК) – 12, едроклетъчен невроендокринен карцином (ЕНЕК) – 6, и дребноклетъчен белодробен карцином (ДКБК) – 60. Анализирани са хистологичен вид, pTNM стадий, имунохистохимична експресия на Chromogranin A, Ki-67, CD99 и EGFR. Карциноидите са предимно в I^{III} стадий – 48 (59.3%). При ДКБК преобладават случаите в III^{IV}A стадий – 29 случая (48.3%). Чрез Chromogranin A се доказва невроендокринна диференциация при всички тумори. При карциноидните тумори 100% от туморините клетки експресират Chromogranin A. В 20% от ДКБК бе наблюдавана клоналност на експресията на маркера. Средните стойности на Ki-67 са: при ТК – 1.6%, АК – 9.9%, ДКБК – 67.6%, и ЕНЕК – 63.5%. Експресия на CD99 се доказва в 67 случая (45.5%). От тях 29 са карциноидни тумори, от които при по-голямата част (20 случая) CD99 се експресира в 100% от туморните клетки. В тези случаи пролиферативната

активност е 2%. Ki-67 при ДКБК, експресиращи CD99 е 65.7%, а при негативните за CD99 е 76.8% ($p=0.05$). От 147 случая в 29 (19.7%) се установи експресия на EGFR: в 11 от карциноидите (13.5%), в 15 от ДКБК (25%), и в 3 от ЕНЕК (50%). Изследването на EGFR ще помогне за адекватно приложение на тирозин киназни инхибитори и индивидуален подход при терапията на всеки отделен пациент.

НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ И ПРОЯВИ:

- Петров ДБ, ЕП Горанов, ВЦ Станоев, ЯГ Славова, ДТ Костадинов, ВИ Власов. Отдалечени резултати при хирургично лечение на болни с бронхиален карциноид. Съвременна медицина, 60, 2009, №3, 13-20.
- Petrov DB, EP Goranov, VT Stanoev, YG Slavova, DT Kostadinov. Long-term results after surgery for bronchial carcinoid tumors. ERS 20th annual congress, Barcelona, Spain, 18-22 september 2010.

Научният отчет е приет с *ДОБРА* оценка по скалата на СМН.

Споразумение № 4/2008 г. по 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
ВОДЕЦ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ: доц. Мария Колева Тодорова, дм

ЧЛЕНОВЕ НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ЕКИП:

- Доц. Константин Николов Рамшев, дм, Катедра по Кардиология и интензивна терапия (КИТ), Военно-медицинска Академия.
- Проф. Марта Петрова Балева, дмн, Лаборатория по клинична имунология, Александровска болница
- Проф. Александър Георгиев Стойнев, дмн, Катедра Патофизиология
- Доц. Здравко Асенов Каменов, дм, Клиника по ендокринология, Александровска б-ца
- Зорка Начева Рамшева, Ензимологична лаборатория към ЦКЛ при ВМА

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. Бяха определени резистин, както и антипротромбинови антила ИгГ, ИгМ и Иг А. Резултати и изводи:

- Не се установява сигнификантна разлика между нивото на резистина при младежите с нормално тегло и тези с наднормено тегло и умерено затлъстяване, както и корелация с инсулиновата резистентост, макар че при вторите е налице значимо по-изразена инсулинова резистентност.

- Положителната корелационна зависимост между нивата на резистина и на hsCRP дава основание да се предположи участие на резистина в наличието на субклинично възпаление.
- Всички изследвани антипротромбинови антитела са в референтни стойности. Отсъствието на достоверни разлики между групите дава основание да се предположи, че при клинично здрави индивиди в млада възраст (17-20 години) наднорменото тегло не влияе значимо върху синтеза на автоантитела.
- При групата с ИТМ>25 се установи положителна и сигнификантна корелационна зависимост между ИгГ антипротромбиновите антитела със степента на затлъстяване, инсулиновата резистентност и лептина. Тези корелации дават основание за по-нататъшни проучвания на ролята на затлъстяването и инсулиновата резистентност за възникване на имунологични нарушения, свързани с повишена склонност към хемокоагулация и СС риск с напредване на възрастта и при по-високостепенно затлъстяване.

НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ И ПРОЯВИ:

- Todorova M, Z Ramsheva, K Ramshev, M Baleva, Z Kamenov, L Alexiev. Serum lipids, uric acid and leptin/adiponectin ratio in clinically healthy normal weight and overweight young men, aged 17-20 years. The Journal of men's health and Gender, 2009; vol 6, 1, 63-69.
- Todorova M, Baleva M, Kamenov Z, Ramshev K, Ramsheva Z, Alexiev L, Stoynev A. Body weight – related differences between free testosterone, adiponectin and insulin resistance in young men, aged 17-20 years. 10th congress of European Society for Sexual medicine, Lisabon, 2007, abs. P-01-002, p. 45
- Todorova M, M Baleva, Z Kamenov, Z Ramsheva, K Ramshev, L Alexiev. Inflammatory markers in clinically healthy overweight/obese and normal weight male subjects aged 17-20 years. Joint Meeting of the European (ESSM) and International (ISSM) societies for Sexual Medicine. Brussels, Belgium, 7-11 December 2008. PD-059, p.23.
- Рамшева З, М Тодорова, М Балева, К Рамшев, З Каменов, Л Алексиев. Метаболитни и хормонални промени у младежи с наднормено тегло на възраст 17-20 години. IV Национална Конференция по Клинична Лаборатория с международно участие, Варна, 5-7 юни 2008, D7, стр. 65.

Научният отчет е приет с **ВИСОКА** оценка по скалата на СМН.

Договор № 27/2008 г. Адипонектин и инсулинова чувствителност при пациенти с феохромоцитом

ВОДЕЩ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ: Гл.ас. Атанаска Петрова Еленкова

ЧЛЕНОВЕ НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ЕКИП:

- Ас. Мария Костадинова Янева-Кемерова, кмн.; УСБАЛЕ “Акад. Ив. Пенчев”

- Георги Георгиев Кирилов; ст.н.сър. II ст.; дм.; УСБАЛЕ “Акад. Ив. Пенчев”
- Здравка Пенчева Абаджиева; ст.н.сър. II ст.; химик; УСБАЛЕ “Акад. Ив. Пенчев”
- Лилия Даковска; лабораторен лекар; УСБАЛЕ “Акад. Ив. Пенчев”

БАЗОВА ОРГАНИЗАЦИЯ: Университетска Специализирана болница за активно лечение по ендокринология – УСБАЛЕ “Акад. Иван Пенчев”

РЕЗУЛТАТИ:

Нарушенията в глюкозния метаболизъм са относително честа находка при пациенти с феохромоцитом. Намалената инсулинова секреция, резултат от инхибиторния ефект на супрафизиологичните плазмени катехоламинни концентрации, се възприема като основна причина за симптоматичния захарен диабет при феохромоцитом. От друга страна, данни от клинични студии и проучвания върху животински модели установяват наличието на индуцирана от катехоламините инсулинова резистентност. Понови проучвания подкрепят хипотезата за инхибиторен ефект на катехоламините върху адипонектиновата секреция. Цел на настоящето проучване беше да се изследва връзката между адипонектиновите нива и инсулиновата чувствителност при пациенти с ендокринна хипертония, предизвикана от феохромоцитом и да се сравнят с тези параметри при пациенти с есенциална хипертония и здрави лица. Дизайн и методи: три групи пациенти бяха включени в проучването: 26 пациенти с феохромоцитом; 30 пациенти с есенциална хипертония и нормално телесно тегло и 31 здрави контроли. Нивата на адипонектина бяха определяни чрез радиоимунологичен метод (RIA). Резултати: Серумните адипонектинови нива бяха сигнификантно по-ниски при пациентите с феохромоцитом в сравнение с тези при есенциалните хипертоници с нормално тегло и здравите лица. Постоперативните адипонектинови нива бяха сигнификантно по-високи от предоперативните независимо от повишения постоперативно ВМІ при пациентите с феохромоцитом. За разлика от предшестваша студии не установихме сигнификантна разлика в адипонектиновите серумни концентрации между пациентите с есенциална хипертония и здравите лица. Налице беше сигнификантна негативна корелация между адипонектиновите концентрации и препрандиалните глюкозни и инсулинови нива и НОМА индекса като маркер за инсулинова чувствителност. Изводи: Хипоадипонектинемията при феохромоцитом може да се обсъжда като възможен фактор в патогенезата на нарушенията във въглехидратния метаболизъм при тези пациенти.

НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ:

- А Еленкова, Й Матротова, С Захаријева, Г Кирилов, К Калинов. Адипонектин – нов играч в патогенезата на въглехидратните нарушения и повишения сърдечно-съдов риск при пациенти с феохромоцитом? Ендокринология, 2008, том XIII; № 2; 65-74.

- A Elenkova, J Matrozoza, S Zacharieva, G Kirilov, K Kalinov. Adiponectin – a possible factor in the pathogenesis of carbohydrate metabolism disturbances in patients with pheochromocytoma. received for consideration in “Cytokine”

Научният отчет е приет с **ВИСОКА** оценка по скалата на СМН.

Договор № 13/2008 г. Ендокринни проблеми при пациенти с хомозиготна форма на β таласемия

ВОДЕЩ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ: Ива Христова Стоева, дм, Гл.ас.

ЧЛЕНОВЕ НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ЕКИП:

- Доц. Д-р Валентин Иванов Василев, дм, ВМА София
- Д-р Денка Христова Стоянова, УСБАЛДБ София, от септември 2009 НЦДОХ София
- Д-р Мирела Христова Рангелова, н.с.ІІІ ст., НЦТХ
- д-р Юлия Стефанова Стайкова, н.с. І ст., УСБАЛДБ София
- Гл.ас. Динко Стоянов Захариев, УСБАЛДБ София

БАЗОВА ОРГАНИЗАЦИЯ: МУ-София, МФ, Катедра «Детски болести», Университетска СБАЛДБ

РЕЗУЛТАТИ:

Срезово проучване на честотата на ендокринните отклонения при пациенти с хомозиготна форма на бета таласемия. Материал и методи: 74 пациенти /средна възраст 18.18 + 7.88 год, мед 16.67, от 4.99-38.31/ при които бяха снети анамнестични данни за среднородителския ръст; определени аукологичните параметри, клиничен статус, хормонален анализ, включващ TSH, fT4, fT3, T3, T4, LH, FSH, E2, Testosterone, DHEA-S, TAT, MAT и образни изследвания, включващи рентгенография на китка за костна възраст и ехография на щитовидна жлеза. В проучването беше включена и контролна група от 125 пробанда, поради необходимостта от създаване на собствени норми за хормоналните анализи в различните възрастови групи. Резултати: диагностицираха се ендокринни нарушения при значителен брой пациенти: най-често е засегната хипофизарно-гонадната функция – 43,24% , изоставане в растежа (SDSh > -2) при 28,4%, тиреоидна функция при 9,45% и нарушения в глюкозната хомеостаза при 6,76% от пациентите. Секретцията на DHEA-S е значимо по-ниска при всички пациенти с таласемия., включително и преди обективизиране на каквото и да е отклонение във функцията на ендокринните жлези. Ниските нива на DHEA-S биха могли да бъдат свързани с повишения риск от сърдечно-съдови заболявания. Освен добре познатите критични периоди за успешна интервенция по отношение на комплексната терапия, възрастта около андренахето (6-9 години) се очертава като особено критична. Предложен е алгоритъм за проследяване и ранна диагноза на ендокринните параметри.

НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ И ПРОЯВИ:

- XI Национален конгрес по Педиатрия, 16-18 октомври, 2009 г, гр. Пловдив - постер- „Първи резултати от лечение с Ехjade в България”- Работна група към Българско Медицинско Дружество по клинична и трансфузионна хематология.
- Предстоящ годишен конгрес на Европейското Дружество по детска ендокринология септември 2010 Прага, Чехия

Научният отчет е приет с **ВИСОКА** оценка по скалата на СМН.

Договор № 48/2008 г. Сравнително проучване на качествата на LMA-ProSeal и Laryngeal Tube Suction II за осигуряване на проходими дихателни пътища като алтернатива на трудната интубация

ВОДЕЩ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ: Доц. Силви Любчов Георгиев

ЧЛЕНОВЕ НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ЕКИП:

- Богдан Йорданов Младенов –докторант към Катедра по Анестезиология и Интензивно Лечение; ординатор в КАИЛ при СБАЛАГ «Майчин дом»

БАЗОВА ОРГАНИЗАЦИЯ: МУ-София, МФ, КАИЛ при СБАЛАГ «Майчин дом»

РЕЗУЛТАТИ:

Проучването обхваща две групи пациенти: I гр.- LMA-ProSeal и II гр.- LTS, от 30 жени всяка, клас по ASA I-II. Няма статистически значими разлики между антропометричните данни на пациентите (Табл. 1). От групите са изключени пациенти с анамнеза за гастро-езофагеален рефлукс, както и такива с невъзможност за отваряне на устата повече от 2,0 см. Всички пациенти са определени като клас по Mallampati I - II и са поставяни на операционната маса в положение по гръб с повдигната на подложка глава (подобрен Jackson) на 5 см. При всички пациенти е приложена премедикация с domicum 0,1 mg/kg⁻¹ и quamatel 20 mg i. v.

След преоксигенация с O₂ 100% в продължение на 3-4 min, уведът в анестезия е осъществен с fentanyl 2 µg/kg⁻¹ и propofol 3 mg/kg⁻¹. Дълбочината на анестезия е регистрирана чрез мониториране на биспектралния индекс – BIS. LMA-ProSeal и LTS-II с размери 3 или 4 са въведени след предварително смазване с водно-разтворим гел съответно с металния интродюсер за LMA-ProSeal и в условията на ларингоскопия с ларингоскоп тип Makintosh за LTS. Въвеждането на двете пособия е осъществено от първи път при всички пациенти. Уплътнителните рингове са раздувани с препоръчаните за съответните размери количества въздух. Времето за поставяне на съответното пособие е отчитано от момента на отваряне на устата до съчленяването му с анестезиологичния апарат и реализирането на първия TV. Поддържането на анестезия е осъществено със sevofane – 2 % и N₂O:O₂ – 1:1; мускулна релаксация с esmeron при оперативните интервенции с отваряне на коремна

кухина. Поставянето на стомашна сонда 14G при двама от пациентите от група I не беше възможно, вкл. след опит за „изместване” на ларингеалния комплекс. Поради краткотрайността на оперативните интервенции при посочените двама пациенти (conisatio coli uteri) и поради това, че не се интервенира в телесна кухня LMA-ProSeal не беше заменена с ендотрахеална тръба. Потенциалната възможност за инсуфлиране на газ в гастроинтестиналния тракт беше профилактирана чрез поставянето на ниско вискозен водно-разтворим гел в началната част на езофагеалния дренаж канал, като се следеше за неговото избутване. Потвърждаването на позицията на сондата беше осъществено при съчетанието на два приема-инжектиране на 10 ml въздух и паралелна аускултация на епигастриума и обратна аспирация. При всеки пациент е определено налягането на теч на газове след затваряне на експираторната клапа при фиксиран газов поток от 2,0 L и повишаване на налягането до 40 mmHg с паралелна аускултация на устата и епигастриума за теч на газове.

Таблица 1

	LMA-ProSeal	LTS-II
Възраст (kg)	37,7 ± 8,2	35,9 ± 7,6 г
Ръст (cm)	167,4 ± 5,8	166,2 ± 4,2
Тегло (kg)	68,7 ± 9,5	69,3 ± 8,4
Mallampati I:II	16:14	10:20

Таблица 2

	LMA-ProSeal	LTS-II
Брой опити за поставяне (n)	30 : 0	30 : 0
Време за поставяне (sec)	20,4 ± 2,8	19, 2 ± 3,6
Брой неуспешни поставяния (n)	0 : 0	0 : 0
Брой неуспешни въвеждания на стомашната сонда (n)	2 : 28	0 : 0

Таблица 3. Оценка на страничните ефекти и на комфорта на пациента.

	LMA-ProSeal	LTS-II
Следи от запяване с кръв	3 : 27	0 : 30
Промени в гласа до 8 часа	1 : 29	0 : 30
Промени в гласа след 24 часа	0 : 30	0 : 30
Дисфагия до 8 часа	1 : 29	2 : 28
Дисфагия след 24 часа	0 : 30	1 : 29

Налягането на теч на газове е съпоставимо при двете групи: 46,1 ± 3,5 и 45,6 ± 4,2 cm H₂O и е през устата; няма протласкване на газове към хранопровода и стомаха. При двете пособия е проведена изкуствена белодробна вентилация

без затруднения с TV 7 ml/kg⁻¹, RR 10 min⁻¹. Отчетените P_{peak} и P_{mean} са съответно: I гр. 13 ± 2,0 и 9 ± 1,8 mmHg; II гр. 13,5 ± 2,2 и 8,5 ± 1,5 mmHg. SpO₂ при двете групи >95%. Леснотата на поставяне е градуирана по три степенна скала 1 - лесно; 2 – по-трудно; 3 - трудно. И при двете групи е отчетена степен 1. Също по три степенна скала се отчетени тежестта на страничните ефекти – промени в гласа при 1 пациент от 2^{ра} степен на изразеност и дисфагия при 1 пациент от гр. I от 1 ва степен срещу дисфагия от 2^{ра} степен при 2^{ма} пациенти от II група. При единия от пациентите от група II дисфагията персистира повече от 24ч. За отбелязване е, че при тези двама пациенти се установи посиняване и оток на езика след петата минута от поставянето на LTS.

НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ И ПРОЯВИ:

- Георгиев СЛ. “Сравнително проучване на качествата на LM-Proseal и Laryngeal Tube Suction II за осигуряване на проходими дихателни пътища като алтернатива на трудната интубация”; сп. Анестезиология и интензивно лечение - под печат.

Научният отчет е приет с **ВИСОКА** оценка по скалата на СМН.

Договор № 29/2008 г. Проучване разпространението на Chlamydia trachomatis сред безсимптомни момичета и млади жени

ВОДЕЩ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ: Д-р Весела Васкова Узунова-Райкова

ЧЛЕНОВЕ НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ЕКИП:

- Ас. Даниел Валентинов Йорданов

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

РЕЗУЛТАТИ:

Съвременната микробиологична диагноза на хламидиалните инфекции включва: директно доказване в клинични материали на микроорганизма (ДИФ), негови специфични антигени или ДНК фрагменти; изолиране на микроорганизма и доказването му в клетъчни култури; доказване на специфични антители. С най-голяма чувствителност и специфичност се отличават клетъчно-културелният метод и ДНК амплификационните методи. За проучване разпространението на *C. trachomatis* сред 100 полово активни безсимптомни момичета и млади жени на възраст не по-голяма от 35 години бе проведено изследване за доказване на причинителя чрез култивиране и последваща имунофлуоресценция с MA 202D7 и полимеразно-верижна реакция на 30 симптоматични пациента с инфертилитетни проблеми. Разпространението на *C. trachomatis* сред тях бе, както следва 1 положителна от 100 (1%) и 3 положителни от 40 жени със стерилитетни проблеми (10%) по културелния метод и съответно 1

положителна от 100 (1%) и 4 положителни от 40 жени със стерилитетни проблеми (113,3%) чрез двете PCR реакции. Открива се разлика в чувствителността между двата метода, но във всички случаи тя отговаря на чувствителността на същите методики, приложени от други изследователи, както и на стойностите за разпространението на *C. trachomatis* сред симптоматични пациенти в други страни и региони по света, където тя варира между 6 и повече от 20%.

НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ И ПРОЯВИ:

- Ouzounova-Raykova V, Iordanov D, Mitov I, Ouzounova I. "Prevalence of Chlamydia trachomatis as serious pathogen of the reproductive system among young sexually active girls without genital complains". 13 World Congress on Human Reproduction, Venezia, March 5-8, 2009

Научният отчет е приет с **ВИСОКА** оценка по скалата на СМН.

Договор № 8/2008 г. Нива на IL-1 β и PGE₂ в гингивата на пациенти с хроничен пародонтит преди и след терапия с нестероидни противовъзпалителни средства

ВОДЕЩ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ: Доц. Христина Лазарова Попова, дм

ЧЛЕНОВЕ НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ЕКИП:

- Гл.ас. Антоанета Митева Млъчкова, Катедра Пародонтология
- Мая Кичева, Доктор - БиоСистеми ООД, ул. "6-ти септември" 2.

БАЗОВА ОРГАНИЗАЦИЯ: Факултет по дентална медицина, Катедра по пародонтология.

РЕЗУЛТАТИ:

В последните десетилетия разбирането за патогенезата на пародонталните заболявания претърпя развитие от категоризиране на пародонтита като единствено плак-асоциирано заболяване до съвременно акцентуиране върху участието на отговора на организма към патогенните бактерии. Днес добре се знае, че етиологията на пародонталните заболявания е бактериалната инфекция, но реакцията на организма към присъствието и количеството на субгингивалните бактерии е, която медира тъканната деструкция в развитието на заболяването. Докато е съвсем очевидно, че денталната плака е съществената причина за иницииране на инфламаторната реакция, тежестта и характеристиките на заболяването не могат да бъдат обяснени единствено с количеството на наличната плака. Днес се смята, че продукцията на проинфламаторни медиатори от гингивалните тъкани в отговор на инфекцията увеличава деструкцията на съединителната тъкан и алвеоларната кост, чиято клиничната експресия е тежестта на пародонталното заболяване. Целта на този проект е да се оцени модифицирането на инфламаторния и деструктивен отговор на организма в

нехирургичната терапия на хроничния пародонтит, комбинирана с нестероиден противовъзпалителен агент Aulin в сравнение с конвенционалната пародонтална терапия чрез измерване на нивата на генна експресия на IL-1 β и PGE₂ в гингивалните тъкани на двете групи пациенти преди и след лечението. Научната хипотеза в основата на това проучване е, че нестероидните противовъзпалителни агенти като допълнение на нехирургичната пародонтална терапия могат да инхибират синтезата на важните проинфламаторни цитокини като IL-1 β and PGE₂ и в резултат на това може да бъде редуцирана степента на костната резорбция при хроничен пародонтит, а такъв подход може да направи терапията по-ефективна. При селекцията на пациентите е регистриран пълен хигиенен, гингивален и пародонтален статус на всеки пациент от контролната и експерименталната група и същите измервания са направени след приключване на каузално-асоциираната пародонтална терапия (реоценката). Използвани са приети клинични параметри за оценка: индекс за плака - HI (hygiene index), индекс за гингивално възпаление - PBI (papillary bleeding index), дълбочина на джоба при сондиране - probing depth (PD), загуба на клиничен аташман - clinical attachment level (CAL), ширина на аташираната гингива - width of attached gingiva (AGW), гингивалната рецесия - gingival recession (R), фуркационни лезии - furcation involvement (F) (Hamp classification 1975) и подвижност на зъбите, оценена чрез тристепенна скала (1 to 3). Изследването на нивата на генна експресия на prostaglandin E₂ (PGE₂) и interleukin - 1 β (IL-1 β) в гингивалните тъкани на пациентите с хроничен пародонтит бе извършвано, преди и след самостоятелна нехирургична терапия или механична терапия с допълнително приложение на Aulin чрез съвременен и точен метод - TaqMan Real-Time PCR. Получените данни от клиничните и лабораторни изследвания бяха анализирани статистически. Резултатите показват ефективност на двата вида приложена терапия чрез статистически значими разлики в почти всички използвани параметри преди и след терапията. Статистически значими разлики между двете групи в полза на експерименталната са установени за параметрите PD <3 mm, PD 3-5 mm, CAL 3-4 mm и CAL > 5 mm. В края на терапията е измерен по-висок процент на пародонтални джобове с дълбочина <3mm в експерименталната група, същото се отнася и за пародонталните места с дълбочина 3-5mm. Статистически разлики и за двете групи не са установени за разпространението на дълбоките пародонтални джобове (PD >5mm) вероятно поради ниското инициално разпространение на тези места. Статистически значими разлики между двете групи са установени в измерванията за загуба на аташман CAL 3-4 mm и CAL > 5 mm. В края на изследваната терапия пациентите от експерименталната група показват по-висока степен на печалба на аташман в местата с инициална CAL 3-4mm и CAL >5mm. Сравнителният анализ на събраните клинични данни потвърждава

предимство на изпитваната терапия с допълнително приложение на Aulin в постигане на подобряване на клиничните параметри. Това проучване демонстрира по-благоприятно пародонталнооздравяване при пациентите с допълнена с Aulin нехирургична терапия. Получените данни от лабораторните изследвания показват, че при 42% от пациентите, лекувани допълнително с Aulin, се регистрира подтискане на експресията на IL-1 β , а при 37% - подтискане на експресията на PGE₂. Може да се отбележи, че при тези пациенти инхибирането на експресията на PGE₂ е по-силно от това на IL-1 β , което е логично като се има предвид, че PGE₂ влияе върху експресията на IL-1 β , предхождайки го в сигналната верига от медиатори на възпалителния процес. При пациентите, които не са приемали Aulin, експресията на IL-1 β и PGE₂ се подтиска в много по-ниска степен.

НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ И ПРОЯВИ:

- Попова Хр, А Млъчкова, М Кичева. TagMan RT – PCR метод за установяване нивата на IL-1 β и PGE₂ в гингивата при пациенти с хроничен пародонтит. Под печат в сп. “Проблеми на денталната медицина”.
- Попова Хр, А Млъчкова. Ефективност на допълнителната терапия с НСПВС (Аулин) върху разпространението на плитките и дълбоки пародонтални джобове при пациенти с хроничен пародонтит (Пилотно изследване). Journal of IMAV, Annual Proceeding (Scientific Papers), 2009, book 4, 55-57, online публикация.
- Попова Хр, А Млъчкова. Ефективност на допълнителната терапия с НСПВС (Аулин) върху разпространението на плитките и дълбоки пародонтални джобове при пациенти с хроничен пародонтит (Пилотно изследване). 19-th Assembly of IMAV, Varna-Bulgaria, 7-10 May 2009, p.6 -постер

Научният отчет е приет с **ОТЛИЧНА** оценка по скалата на СМН.

Договор № 12/2008 г. Сравнително изследване на два вида ръчни стоманени и два вида ротационни никел-титанови пили върху стандартизирани изкуствени коренови канали с кръгло и неправилно сечение

ВОДЕЩ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ: Ст.ас. Калин Кирилов Шияков

ЧЛЕНОВЕ НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ЕКИП:

- Гл.ас. Севда Михайлова Янчева, Катедра консервативно зъболечение
- БАЗОВА ОРГАНИЗАЦИЯ:** Катедра Консервативно зъболечение, Факултет по Дентална Медицина, София

РЕЗУЛТАТИ:

При коренови канали с кръгло сечение машинните системи FlexMaster и Hero Shaper по-добре запазват първоначалната извивка на кореновия канал от ръчните K-Flexofile с техниката на Балансираната сила и

К-пилите с техниката Стъпка Назад. Деформациите на каналите са еднакви по вид, но различни по степен. Подрездането на групите по нарастване на деформациите е следното – FlexMaster, Hero Shaper, K-Flexofile и К-пили. Деформациите във вътрешната част на извивката коронарно са по-големи от тези във външната част на извивката апикално, с изключение на техниката на Балансираната сила. При каналите с неправилно сечение К-пилите (Стъпка Назад) запазват позицията си с най-големи деформации на канала. Машинните инструменти в по-голяма степен изправят извивката, от колкото при каналите с кръгло сечение. К-Flexofile (Балансираната сила) в най-малка степен изправя извивката при канали с неправилно сечение. При препарацията на неправилните канали проблемни се явяват най-тесните странични части на цепнатовидното сечение. Колкото по-добре се препарират страничните части, толкова повече се изправя коронарната част на извивката на канала. Най-добре препарират страничните части и най-много деформират извивката К-пилите (техника Стъпка Назад), следва системите Flexmaster, Hero Shaper и К-Flexofile пилите (Техника на Балансираната сила). Неправилното сечение на канала е предизвикателство и за четирите групи изследвани инструменти и техники. Осем инструмента от Hero Shaper, два инструмента от Flexmaster и две К-Flexofile пили се фрактурираха по време на изследването. Всяка от машинните системи доведе до образуването на фалшив ход в по два от каналите с неправилно сечение. Най-много прагове се образуваха от К-пилите – 5 броя, следвани от 4 броя при Hero Shaper и 1 брой при Flexmaster.

НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ:

- Шияков К, С Янчева, Сравнително изследване на два вида ръчни техники със стоманени пили и два вида машинни никел-титанови пили върху стандартизирани изкуствени криви коренови канали. Част I - канали с кръгло напречно сечение, Дентална медицина 2010, 92_1, 19-23
- Сравнително изследване на два вида ръчни техники със стоманени пили и два вида машинни никел-титанови пили върху стандартизирани изкуствени криви коренови канали. ЧАСТ II - канали с цепнатовидно напречно сечение

Научният отчет е приет с **ВИСОКА** оценка по скалата на СМН.

Споразумение № 6/2008 г. по Договор № 5/2007 г. Изследване на орални биомаркери - Toll-Like рецептори (TLR2 и TLR4) и IgA-S, маркери за вроден орален и секреторен имунитет в детска възраст
ВОДЕЩ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ: Доц. Мая Рашева Рашкова
ЧЛЕНОВЕ НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ЕКИП:

- Доц. Д-р Милена Димитрова Пенева, дм, Детска дентална медицина
- Проф. Д-р Марта Балева, дм, Лаборатория по клинични имунология

- Албена Първанова Тодорова, дб, Генетична Медико-Диагностична Лаборатория „Геника”, адрес: ул. „Цар Асен” 90, София 1463
- Тихомир Първанов Тодоров, молекулярен биолог, Генетична Медико-Диагностична Лаборатория „Геника”
- Андрей Венциславов Киров, молекулярен биолог, Генетична Медико-Диагностична Лаборатория „Геника”
- Ст.ас. Нина Тонева, Катедра по ДДМ, Факултет по дентална медицина

БАЗОВА ОРГАНИЗАЦИЯ: Факултет по дентална медицина, МУ София, Детска дентална медицина

РЕЗУЛТАТИ:

В комплексната оценка на оралната рискова среда в детско-юношеска възраст проучихме 4 чести мутации в TLR2 и TLR4 гените, както и SIgA като маркери, съответно на вродения и специфичен орален имунитет. Проучването беше направено върху 90 деца(7-16г.) - 30 деца с хронични тонзилити и 60 соматично здрави деца, от които 30 с плаково индуцирани гингивити и 30 със здрава гингива. За количествено определяне на IgA-S в слюнка използвахме метода ELISA с „Salivary secretory IgA KIT” на Salimetrics_{LLC} – USA, а идентифициране на гените и наличие на генни мутации при TLR2 и TLR4 направихме с полимеразна верижна реакции (PCR). Получените резултати показват, че SIgA от нестимулирана слюнка, при соматично здрави деца (на 15-16г.) е $44,93 \pm 32,24 \mu\text{g/ml}$, като тези антитела не влияят директно върху гингивалната орална патология. SIgA е фактор, който може да се използва при сравнителни проучвания за влиянието на различни локални антигенни стимули в устата. Идентифицирането на гените кодиращи TLR2 и TLR4 като маркери на най-ранните сигнали за разпознаване на патогенни фактори от грам отрицателни микроорганизми, може да стане част от система за рискови маркери в оралната среда, рискова не само за орална, но и за тежка системна инфекциозна патология в детска възраст. Независимо, че открихме полиморфизъм само при едно дете с чести интеркурентни инфекции и хронични тонзилити, проучване на TLRs дава възможност да се получи информация за участието на генетичен фактор в предразположението към бактериални инфекции от плакови Г-МО и други хронични инфекции в оралната област.

НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ И ПРОЯВИ:

- Rashkova M, N Toneva, M Belcheva, M Peneva. Oral Candida – A Marker of the Influence of the General Physical Status on Oral Medium in Children up 1 year of age. OHDMBSC, Constance, Romania, 2008, VII, 3, 35-41;
- Rashkova M., N Toneva M Belcheva, M Peneva. Oral colonisation with Candida of New Born Children – Risk Factors Associated with Pregnancy and Delivery. OHDMBSC, Constance, Romania, 2008, VII, 4, 12-16;
- Rashkova M, M Baleva, M Peneva, N Toneva, G Jegova. Secretory immunoglobulin A (SIgA) and dental caries of children with different diseases and

- conditions influencing oral medium- Journal of IMAB (Online)2009, Book 2, part Dentistry (Oral and Dental Medicine), 6-9;
- Rashkova M, M Baleva, Toneva N, Jegova G. Secretary immunoglobulin A (SIgA) and periodontal status in children with diseases and conditions influencing the oral environment - Journal of IMAB (Online)2009, Book 2, part Dentistry (Oral and Dental Medicine), 36-40;
 - Rashkova M, M Baleva, M Peneva, N Toneva, M Belcheva, K Koprivarova, P Perenovska. Secretary Immunoglobulin A (S-IgA) and the Oral Risk Markers:Quality of Saliva, Dental Biofilm, Oral Candida and Lactobacillus spp. OHDMBSC,2009,VIII, 3, 11-18;
 - Rashkova M, M Baleva, N Toneva, M Peneva, P Perenovska, K Koprivarova. Secretary immunoglobulin A (S-IgA) in the Saliva of children with Type 1 Diabetes, Asthma, Systemic Health and Systemic Health but Wearing Removable Orthodontic Appliances- OHDMBSC , 2009,VIII ,2, ,16- 24;
 - Рашкова М, М Балева, М Белчева, Н Тонева. Действие на пробиотична хранителна добавка -“Imunobor biotic” върху оралната среда - клиничен експеримент. Проблеми на денталната медицина 2008,XXXIV, 2,25-32;
 - Рашкова М, К Коприварова, Н Тонева, М Белчева, М Константинова, Г Жегова. Оценка на течната орална среда и орална Candida при деца с диабет. Проблеми на денталната медицина, XXXV, 2009, част II, 11-19;
 - Rashkova M, Baleva M, Toneva N, Jegova G. Secretary immunoglobulin A (SIgA) and periodontal status in children with diseases and conditions influencing the oral environment -19-th Annual Assembly of IMAB “Infections and Cancer”7 – 10 May 2009, Varna-Bulgaria (постер);
 - Rashkova M, M Baleva, M Peneva, N Toneva, G Jegova. Secretary immunoglobulin A (SIgA) and dental caries of children with different diseases and conditions influencing oral medium- 19-th Annual Assembly of IMAB“Infections and Cancer”7 – 10 May 2009, Varna-Bulgaria (орална презентация);
 - Рашкова М, К Коприварова, Н Тонева, М Константинова. Промени в качествата на слюнката при деца с диабет. Форум-„Дни на медицинската наука – МУ Пловдив”, 27.10. 2008 (орална презентация).

Научният отчет е приет с **ЗАДОВОЛИТЕЛНА** оценка по скалата на СМН.

Споразумение № 1/2008 г. по Договор № 48/2007 г. СЕМ сравнителна характеристика на дентина на временни и постоянни зъби. Промените на зъбните структури вследствие на деминерализация, депротенизация и приложение на съвременните генерации адхезивни системи
ВОДЕЩ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ: Гл.ас. д-р Наталия Христова Грънчарова
БАЗОВА ОРГАНИЗАЦИЯ: Факултет по Дентална медицина, катедра 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 37% 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. 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. Депротейнизацията на предварително деминерализиран дентин води до създаване на много по-порозна 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 депротейнизиран 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 депротейнизация на дентиновия субстрат. Приложението на адхезивни системи от шеста и седма генерация има за последица образуването на гранична зона адхезивна система-дентин временни зъби с различни характеристики на адхезивни и хибридният слой, както и на адхезивните крачета, които се различават съществено от тези характеристики на граничната зона адхезивна система-дентин постоянни зъби. Съществуват различия в морфологичните характеристики на граничната зона при аплициране на една и съща адхезивна система при образци от временни и постоянни зъби. Спазването на точния протокол на апликация на съответната адхезивна система, зададен от производителя, е от съществено значение за постигане на оптимална степен на бондиране. Специфичните химични характеристики (състав) на адхезивната система въздействат върху микроморфологичните характеристики на граничната зона, израз на което са установените морфологични разлики между изследваните адхезивни системи. Изследваните адхезивни системи не гарантират пълно запечатване на граничната зона между композита и дентина на изследваните групи зъби *in vitro*.

НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ И ПРОЯВИ:

- Гатева Н. „Сравнителни СЕМ изследвания на промените по повърхността на дентина при временни и постоянни зъби след ецване» Проблеми на денталната медицина, том XXXIV / 2008, част 1, стр.71 – 84
- Gateva–Grancharova N, Glockner K: Unterschiede im adhäsiven Verbund zwischen Milchzähnen und bleibenden Zähnen – eine in-vitro-Studie im REM Stomatologie (2009) 106; 1-6
- Гатева Н. СЕМ характеристика на граничната зона адхезив/дентин при временни и постоянни зъби: in vitro изследване на четири самоецващи адхезивни системи - под печат в Съвременна стоматология, 2010, том 41, брой 1
- Гатева-Грънчарова НХ. СЕМ характеристика in vitro на качествата на адхезивната връзка при временни и постоянни зъби при използването на адхезивни системи с тотално ецване. Орална презентация, Научна сесия, Пловдив, България, 30.X.2008 год.

Научният отчет е приет с **ВИСОКА** оценка по скалата на СМН.

Договор № 50/2009 г. Молекулярна диагностика на глухотата

ВОДЕЩ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ: проф. Кунчо Велев Кунев, дмн

ЧЛЕНОВЕ НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ЕКИП:

- Доц. Диана Петрова Попова, дмн ,УМБАЛ “Царица Йоанна -ИСУЛ”, Катедра по УНГ болести
- Доц. Йовка Любенова Спиридонова, дм, УМБАЛ “Царица Йоанна -ИСУЛ”
- Гл.ас. Соня Върбанова Николова, дм, УМБАЛ “Царица Йоанна -ИСУЛ”
- Радка Петрова Кънева дб, биохимик, Катедра по Химия и биохимия, ЦММ

БАЗОВА ОРГАНИЗАЦИЯ: УМБАЛ “Царица Йоанна -ИСУЛ”, Катедра по УНГ болести, МФ при МУ - София

РЕЗУЛТАТИ:

В изследването са включени 59 пациента от които 48 с пълна глухота, 6 с тежко чуване и 5 с нормален слух (които имат братя или сестри с пълна глухота). Използваните методи на изследване са за установяване на състоянието на слуховия анализатор (тонална прагова аудиометрия; тимпанометрия; рефлексометрия; слухови стволкови евокирани потенциали; отоакустични емисии; ASSR; СТ и MRI. На всички пациенти е направен генетичен анализ чрез високо молекулна ДНК, изолорана от ядрени кръвни клетки. Използвана е преаналитичена и аналитичена обработка биологичен материал. Оптималните условия за амплификация и PCR реакционните смеси са намерени при последователно вариране на някои параметри. Оптимизира се метода за директно секвениране. Праймерите за секвенционната реакция са същите, които използвахме за PCR амплификацията, но използвахме и още една двойка вътрешни праймери. Всички PCR продукти секвенирахме и за двете вериги, за да могат да се детектират нормалния и мутантния алел в

пациентите, които са хетерозиготни носители на мутацията 35delG. Хомозиготни носители на мутацията с. 35delG се оказаха 20 пациенти (от общо 59- 34%), а 9 са носители (15%) . От тези 20 пациента хомозиготни по мутацията 35delG 16 са българи, двама са турци, едно дете от смесен брак между туркиня и българин и още едно дете от смесен брак между българка и албанец. В един от пациентите, който е хетерозиготен носител на 35delG се откри и втората мутация, водеща до развитие на глухота - 312del14. В останалите 8 пациенти не се откри втората мутация отговорна за развитието на глухота. Откриваме и рецесивната мутацията Trp24X (W24X), в един пациент с български произход (1.7%), но в хетерозиготно състояние. В един пациент се откриват 2 различни мутации в хетерозиготно състояние –р. Leu90Pro (L90P) и една нова непубликувана до сега- р. Ile121Asn. Вероятно на тях се дължи развитието на глухота. Мутацията Arg127His (R127H) се открива в един пациент с ромски произход (1.7% от всички пациенти) в хетерозиготно състояние. Изследването на генотипни варианти при пациентите с глухота и асоциацията на тези варианти със степента на увреждане на слуха може да помогне в бъдеще при генетичната консултация на пациентите, в прогнозата на заболяването и др.

НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ И ПРОЯВИ:

- Спиридонова ЙЛ, ДП Попова, С Върбанова, Р Кънева, КВ Кунев. Отогенетика при пациенти с несиндромална глухота, Оториноларингология (под печат).
- Спиридонова ЙЛ и др. Генетични аспекти при пациенти със звукоприемни слухови нарушения, XI Белинов симпозиум, Пловдив, 20-30.10.2010.

Научният отчет е приет с **ВИСОКА** оценка по скалата на СМН.

Договор № 10/2009 г. Фамилно асоциативно изследване на неврокогнитивни нарушения и DISC1 ген при болни с биполярно афективно разстройство

ВОДЕЩ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ: Проф. Вихра Крумова Миланова, дмн
ЧЛЕНОВЕ НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ЕКИП:

- Гл.ас. Радка Петрова Кънева, дм, Катедра “Химия и Биохимия”, ЦММ
- Таня Николаева Христова, дм, докторант, Катедра по Психиатрия, УМБАЛ „Александровска”
- Ас. Анелия Цолова Кънчева-Белева, дм, Катедра по Психиатрия, УМБАЛ „Александровска”
- Олга Живанова Белчева, дб, ЦММ
- Мина Иванова Ангелова, докторант, ЦММ

БАЗОВА ОРГАНИЗАЦИЯ: УМБАЛ „Александровска”, ул. “Св. Г. Софийски” 1, София 1431; МУ-София, Медицински факултет, Катедра по психиатрия

РЕЗУЛТАТИ:

Обект на изследване в настоящия проект е зависимостта между неврокогнитивното функциониране и полиморфизми в областта на DISC1 гена при пациенти с Биполярно афективно разстройство (БАР) и здрави контроли. Изследвани са 71 пациенти с БАР на средна възраст 46г., хоспитализирани в Психиатрична клиника на УМБАЛ „Александровска“ и набрани от амбулаторни психиатрични служби и 63 здрави контроли, съпоставени на болните по пол и етнически произход. На всички участници, след информирано съгласие, е взета кръв за изолиране на ДНК. Изследвани са три кодиращи полиморфизма (rs3738401, rs6675281 и rs821616), една синонимна замяна в 13 екзон (rs980989) и един интронен полиморфизъм (rs821577) в областта на DISC1 гена. Генотипирани са с TaqMan™ белязани проби и RT-PCR анализ и последваща статистическа обработка на резултатите с SPSS програма. Намерена е корелация между клиничната характеристика, невропсихологичното представяне и психосоциалното функциониране при български пациенти с БАР. Установи се статистическа значима асоциация между генотипното разпределение на маркер rs3738401 при болни и стойностите на Stroop теста, мярка за когнитивна гъвкавост и адаптивно поведение. Данните са в подкрепа на работната хипотеза, че съществува връзка между полиморфизми в кандидат гена DISC1 за БАР и специфични неврокогнитивни нарушения (екзекутивните функции, вербален контрол) при биполярни пробанди. Резултатите са предварителни и имат нужда от потвърждаване в по-голяма извадка.

НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ И ПРОЯВИ:

- Hristova T. Association between neurocognitive impairments and DISC1 gene. IX International Congress of Medical Sciences, 13-16 may, Sofia, Bulgaria

Научният отчет е приет с **ВИСОКА** оценка по скалата на СМН.

Договор № 48/2009 г. Клинични и генетични маркери за ранна диагноза на Деменция с телца на Леви и деменция при болест на Паркинсон
ВОДЕЩ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ: проф. д-р Лъчезар Динчов Трайков, дмн
ЧЛЕНОВЕ НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ЕКИП:

- Доц. Маргарита Радославова Райчева, дп, УМБАЛ „Александровска“
- Д-р Шима Мехрабиан, дм, УМБАЛ „Александровска“
- Д-р Мария Иванова Петрова, дм, УМБАЛ „Александровска“
- Д-р Явор Емилиянов Желев, УМБАЛ „Александровска“
- Д-р Вяра Валентинова Киркова, УМБАЛ „Александровска“

БАЗОВА ОРГАНИЗАЦИЯ: УМБАЛ „Александровска“, Клиника по Неврология, Отд. „В“, Медицински Факултет, Катедра по Неврология

РЕЗУЛТАТИ:

Основната цел на първата част от настоящото проучване е да се определи клиничния профил на пациентите с болест на Паркинсон и много лека и лека деменция с оглед да се прецизират специфичните маркери за прогресия в тези ранни стадии на развитие на деменция. Развитието на много лека деменция при болест на Паркинсон (БП-Д) е обвързано с влошаване във вниманието и ексекутивните функции, както и с поява на дефицити във вербалната флуентност, речта, зрително-пространствените способности и паметта (с нарушение в извличането). Прогресията на деменцията с развитието на ранен стадий на БП-Д се обвързва с нарастване на броя на пациентите с по-обширни дефицити и също с нарастване на дефицитите в паметта и ексекутивните функции в групата като цяло. Целта на втората част от настоящото проучване е сравняване на невропсихологичния профил в ранния стадий на деменцията при Деменция с телца на Леви (ДТЛ) и БП с оглед откриване на белези за ранното разграничаване на двете заболявания. В сравнение с пациентите с БП-Д тези с ДТЛ показват значително по-лоши резултати на някои от тестовете за оценка на различни аспекти на вниманието и ексекутивните функции, включващи концептуализацията, инхибиторния контрол и стратегическото търсене. В заключение ние адаптирахме комплекс от високо сензитивни невропсихологични методики за диагноза на най-ранния стадий на когнитивно влошаване при пациенти с БП. Ние също така определяме количествени и качествени когнитивни маркери, критични за прехода от много лека към лека деменция при БП, както и за диференцирането ѝ от ДТЛ.

НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ И ПРОЯВИ:

- Киркова В, Трайков Л. Невропсихологично изследване при лица със субективни когнитивни нарушения. Българска Неврология, 2010, 10, 3, 94-98.
- Петрова М, Трайков Л. Рискови фактори за развитието на когнитивни нарушения и деменция при болест на Паркинсон. Българска Неврология, 2010, 10, 3, 98-102.
- Петрова М, Райчева М, Мехрабиан Ш, Желев Я, Ангов Г, Трайков Л. Връзка между депресията и когнитивните дефицити при пациенти с Паркинсонова болест и леко когнитивно нарушение. Българска Неврология, 2010, 10, 3, 122-125.
- Петрова М, Райчева М, Пенев Л, Григорова О, Трайков Л. Особенности в когнитивния профил между пациенти с много лека и лека деменция при Паркинсонова болест. Българска Неврология, 2010, 10, 3, 126-130.
- Петрова М, Райчева М, Пенев Л, Григорова О, Желев Я, Трайков Л. Различия в когнитивния профил между най-ранните стадии на когнитивно нарушение и деменция при Паркинсонова болест. Българска Неврология, 2010, 10, 4 (под печат).
- Петрова М, Райчева М, Трайков Л. Връзки между преобладаващия моторен подтип и когнитивните дефицити при пациенти с Паркинсонова болест и леко когнитивно нарушение. Българска Неврология, 2010, 10, 4 (под печат).

- MI Petrova, MR Raycheva, LD Traykov. Neuropsychological differences between Parkinson's disease patients with very mild and mild dementia. In: 62nd AAN Annual Meeting, April 10-17, 2010, Toronto, Canada. Neurology, Suppl 2, Volume 74, Number 9, p. A73.
- M Petrova, M Raycheva, Y Zhelev, L Traykov Cognitive defferences between the earliest stages of cognitive impairment and dementia in Parkinson's disease, In: 14th Congress of the European Federation of Neurological Societies. 25-28 Sept 2010, Geneva, Switzerland. Eur J Neurol. 2010.

Научният отчет е приет с **ОТЛИЧНА** оценка по скалата на СМН.

Договор № 7/2009 г. НК клетки и антитела срещу фосфолипиди при нормална и патологично протекла бременност

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

ЧЛЕНОВЕ НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ЕКИП:

- Проф. Тодор Чернев Атанасов, дмн, СБАЛАГ „Майчин дом”, Катедра по акушерство и гинекология
- Доц. Живка Цочева Карагъзова, СБАЛАГ „Майчин дом”, Катедра по акушерство и гинекология
- Елена Викентиева Елефтерова, ординатор, УМБАЛ „Александровска”, Център. лаб. по кл. имунология
- Мария Христова Христова, докторант, Кат. Кл. лаборатория и кл. имунология

БАЗОВА ОРГАНИЗАЦИЯ: УМБАЛ „Александровска”

РЕЗУЛТАТИ:

Статистическият анализ показва че IgG антителата срещу кардиолипин и бета-2-гликопротеин I са значително по-високи при пациентките със спонтанни аборти, отколкото при тези с нормално протекла бременност ($p < 0,001$). За антителата от клас IgM не бе намерена такава зависимост. Стойностите на антителата срещу анексин V и от двата класа не се различаваха при двете групи изследвани лица. В същото време при 5 от изследванит е 50 пациентки със спонтанни аборти (10 %) намерихме повишени антитела срещу анексин V. Нашите първоначални резултати са в подкрепа на становището, че антителата срещу кардиолипин и бета-2-гликопротеин I са едни от главните критерии за поставяне на диагнозата Антифосфолипиден синдром при пациентки със спонтанни аборти. При здрави контроли (жени, без репродуктивни неуспехи) средният процент на НК клетките в периферна кръв спрямо лимфоцитния брой е $11 \pm 5 \%$, а като абсолютен брой – $0,20 \pm 0,10$ G/l лимфоцити. При пациентките със спонтанни аборти този процент е по-висок – $20 \pm 5 \%$, като разликата е статистически достоверна ($p < 0,001$). Забелязва се тенденция за намаляване на процента и абсолютният брой НК клетки в периферна кръв в хода на нормално протекла бременност.

Научният отчет е приет с **ВИСОКА** оценка по скалата на СМН.

Договор № 30/2009 г. Проучване на генетичния риск за възникване на нарушения във въглехидратния метаболизъм при бременни жени

ВОДЕЩ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ: Проф. Иво Маринов Кременски, дм

ЧЛЕНОВЕ НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ЕКИП:

- Доц. Алексей Славков Савов, дб, СБАЛАГ „Майчин дом,,
- Катя Николаева Тодорова, дм, СБАЛАГ „Майчин дом,,
- Мариана Петрова Генова, дм, УМБАЛ „Александровска”, Клинична лаборатория
- Александър Николаев Доганов, дм, СБАЛАГ „Майчин дом,,

БАЗОВА ОРГАНИЗАЦИЯ: СБАЛАГ „Майчин дом,, Катедра по Акушерство и гинекология

РЕЗУЛТАТИ:

Въведени са методи за изследване на генетични полиморфизми в няколко гена обсъждани като регулатори на въглехидратния обмен. Оценката на ролята на генетичните фактори за възникване на нарушения на въглехидратния обмен бе направена чрез асоциативно проучване върху полиморфни варианти в KСNJ11, Ob/Lep^{tin} и Calpain 10 гените. Асоциация с повишен риск за гестационен диабет бе намерена за – 2548 G/A полиморфизма в лептиновия ген. Честотата на рисковият генотип е съпоставима с тази намерена в други Европейски популации. За полиморфизма E23K (rs5219) в KСNJ 11 гена не беше намерена статистически значима асоциация при нито една от изследваните клинични групи. Делционно инсерционния полиморфизъм g7920indel32bp в Calpain 10 гена показва статистически значима асоциация като рисков фактор в групата със захарен диабет тип I.

НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ И ПРОЯВИ:

- Станка Николова. “Генетични фактори, свързани с риск за развитие на гестационен диабет” Дипломна работа за придобиване на степен магистър по биология. София 2010 г.

Научният отчет е приет с **ДОБРА** оценка по скалата на СМН.

Договор № 46/2009 г. Високорезолютивен геномен скрининг за небалансирани геномни изменения при деца с вродени малформации

ВОДЕЩ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ: Проф. Драга Иванова Тончева, дбн

ЧЛЕНОВЕ НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ЕКИП:

- Ст.ас. Савина Петрова Хаджидекова, Катедра по Медицинска генетика
- Гл.ас. Иванка Исталиянова Димова, дм, Катедра по Медицинска генетика
- Ст.ас. Даниела Мирчева Авджијева-Тцавела, Клиника по ендокринология, диабет и генетика, СБАЛДБ
- Блага Борисова Рукова, биолог, Катедра по Медицинска генетика
- Десислава Валентинова Нешева, биолог, Катедра по Медицинска генетика

БАЗОВА ОРГАНИЗАЦИЯ: Медицински факултет, Катедра по Медицинска генетика
РЕЗУЛТАТИ:

В настоящото проучване чрез микрочипов ДНК анализ бяха изследвани десет деца с неясни малформативни синдроми. Използвани бяха микрочипове с две субполета, съдържащи 4400 ВАС-клона с резолюция 565b Kb ДНК (BlueGnome, Cambridge, UK). Приложен е допълнителен FISH анализ с ВАС –клонове за валидиране на находката от агау CGH. Беше поставена етиологична диагноза при 4 малформативни деца с редки хромозомни болести. В първия случай се установи комбинация от частична тризомия 6q и частична монозомия 4q. При втория пациент открихме де ново 17q дупликация - dup(17)(q24.2q25.1). Третото дете показва 9.288Mb делеция в (6)(q25.3q27) – региона и при последното дете се установи 3.88Mb дупликация, обхващаща (1)(p36.32p36.23) сегмента. Специфични фенотипно значими геномни аберации бяха открити при 40% от пациентите. Някои от тези дефекти могат да бъдат установени само с микрочипов метод, което подчертава още веднъж диагностичните възможности на метода за установяване на скрити геномни аберации и ефективността му при . при анализ на заболявания, зависими от генната доза. Това проучване демонстрира необходимостта от прилагането на съвременни методи за диагностика особено при пациенти с неспецифична клинична симптоматика.

НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ И ПРОЯВИ:

- Hadjidekova S, Avdjiieva-Tzavella D, Dimova I, Rukova B, Nesheva D, Tincheva R, Toncheva D. Molecular karyotyping provides etiological diagnosis in two malformative patients with blurred chromosomal aberrations. *Статията е в процес на подготовка.*
- Hadjidekova S, Avdjiieva-Tzavella D, Dimova I, Rukova B, Nesheva D, Tincheva R, Toncheva D. High-resolution molecular karyotyping in 20 bulgarian patients with unclear malformative syndromes and/or developmental delay. *Статията е в процес на подготовка.*
- Hadjidekova S, Avdjiieva-Tzavella D, Dimova I, Rukova B, Nesheva D, Tincheva R, Toncheva D. (2010) Molecular karyotyping provides etiological diagnosis in two malformative patients with blurred chromosomal aberrations. Eur J Hum Genet 18(Supplement 1), pp.70, P02.051 European Human Genetics Conference 2010, June 12-15, 2010, Gothenburg, Sweden

Научният отчет е приет с **ВИСОКА** оценка по скалата на СМН.

Договор № 16/2009 г. Проучване на въглехидратния метаболизъм при бременни жени с риск за диабет**ВОДЕЩ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ:** Проф. Камен Николаев Цачев, дмн**ЧЛЕНОВЕ НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ЕКИП:**

- Катя Николова Тодорова, дм, СБАЛАГ “Майчин дом”
- Гл.ас. Мариана Генова Петрова, УМБАЛ „Александровска”, ЦКЛ

БАЗОВА ОРГАНИЗАЦИЯ: Катедра по Клинична лаборатория и клинична имунология, УМБАЛ „Александровска”**РЕЗУЛТАТИ:**

Гестационният захарен диабет (ГЗД) се дефинира като глюкозен интолеранс, изразен в различна степен с начало или първа изява по време на бременността. Сравнително, проспективно проучване от типа случай/контрола, проследяващо промените във въглехидратния метаболизъм при здрави бременни и бременни с ГЗД. Бяха включени 87 жени - 75 бременни, разделени в 3 групи и 12 родили жени с ГЗД. В хода на ОГТТ със 75 г глюкоза бяха определени нива на плазмена глюкоза – на 0, 60 и 120 мин, имунореактивен инсулин (IRI), проинсулин и лептин на 0 и 60 мин, изчислени НОМА IR и НОМА-V. При жените с ГЗД съществува положителна корелация между IRI на 0 и 60 мин. ($r = 0,305$; $P = 0,001$), инсулина и лептина на 0 мин ($r = 0,65$) и на 60 мин. ($r = 0,65$; $P = 0,001$), между IRI и проинсулина на 0 и 60 мин. ($r = 0,7$; $P = 0,001$). Установява се значителна корелация между НОМА IR и НОМА V ($r = 0,569$). Жените с ГЗД вече имат насъпила β -клетъчна дисфункция. Значителна част от тях имат родственици с Т1ЗД. След раждането ИР намалява, но не изчезва. Това позволява на β -клетката да функционира нормално, въпреки съществуващият β -клетъчен дефект.

резултати	I група- $n_1=7$ нормален OGTT	II група- $n_2=56$ –с нарушен OGTT	III-група- $n_3=13$ с GDM	IV група- $n_4=11-6$ седмици след раждането
IRI -0'	6.33	10.93	16.52	7.27
IRI-60'	28.76	65.59	53.90	42.36
Leptin – 0'	1.81	8.19	7.23	6.23
Leptin-60'	3.04	8.88	5.46	10.23
Proinsulin -0'	3.07	3.04	6.68	5.85
Proinsulin-60'	17.93	12.61	23.95	20.41

НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ И ПРОЯВИ:

- Генова МГ, К Тодорова, К Цачев. Level of leptin in pregnant women with risk for diabetes. 18th Meeting of Balkan clinical laboratory federation, Тирана – Албания 22-25.09.2010
- Тодорова К, М Генова, К Цачев и др. “Проучване на въглехидратния метаболизъм при бременни жени с риск за диабет”. 5 национален конгрес на Българската диабетна асоциация състоял се на 16-18 май, 2010г., Варна

Научният отчет е приет с *ДОБРА* оценка по скалата на СМН.

Договор № 27/2009 г. Секвенционен анализ за X-свързани мутации в гените *NLGN4*, *NLGN3* и *MECP2* при пациенти с аутизъм
ВОДЕЩ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ: Ст.ас. Даниела Мирчева Авджиева- Тзавелла
ЧЛЕНОВЕ НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ЕКИП:

- Гл.ас. Албена Първанова Тодорова, дб; Катедра по Медицинска Химия и Биохимия
- Доц. Радка Стефанова Тинчева, дм, Катедра по педиатрия, СБАЛДБ

БАЗОВА ОРГАНИЗАЦИЯ: Медицински факултет, Катедра по педиатрия, СБАЛДБ, Клиника по ендокринология, диабет и генетика.

РЕЗУЛТАТИ:

Множество проучвания до момента потвърждават генетичната етиология на аутизма. Невролигините са постсинаптично разположени, клетъчно-адхезионни молекули. Доказана е връзката на мутации в два X-свързани невролигина (*NLGN3* и *NLGN4*) с патогенезата на аутизма. За да потвърдим ролята им на етиологични фактори на аутизма в нашата популация и да определим тяхната честота ние изследвахме 18 момчета с тази диагноза. Допълнително 2 деца с аутизъм бяха изследвани за мутации в *MECP2*-гена. Ние установихме субституция на аминокиселината треонин с метионин в позиция 787(р. Thr787Met) като следствие на точкова мутация (с.2360 C > T) в екзон 6 на *NLGN4* гена при един пациент и идентични скачени полиморфизми в същия ген при трима други пациенти: с.933C>T, р.(Thr311Thr) в комбинация със с.[1777C>T+1779C>G, р.(Leu593Leu)]. Не открихме мутации в *NLGN3* и *MECP2* гените. Получените резултати потвърждават етиологичната роля на невролигините при малка част от пациентите с аутизъм. С настоящата научна разработка се въведе в България молекулярно-биологичен ДНК метод за диагностика на едно тежко социално значимо заболяване -аутизма. Точната етиологична диагноза прави възможно болните с аутизъм и техните семейства да получат адекватна генетична консултация и профилактика на заболяването и дава възможност за провеждане на дородова диагностика.

НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ И ПРОЯВИ:

- Avdjieva-Tzavella D et al. Analysis of the genes encoding neuroligins NLGN3 and NLGN4 in Bulgarian patients with autism. Prepared for submitting for publication

Научният отчет е приет с *ВИСОКА* оценка по скалата на СМН.

Договор № 28/2009 г. Цялостно геномно скриниране за микроструктурни небалансирани хромозомни аберации при пациенти с аутизъм

ВОДЕЩ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ: Доц. Радка Стефанова Тинчева, дм, Ръководител на Клиника по ендокринология, диабет и генетика, СБАЛДБ, София

ЧЛЕНОВЕ НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ЕКИП:

- Ст.ас. Даниела Мирчева Авджијева-Тзавелла, Катедра по педиатрия, СБАЛДБ, Клиника по ендокринология, диабет и генетика, София
- Ст.ас. Савина Петрова Хаджидекова, дм, Катедра по Медицинска генетика
- Гл.ас. Иванка Исталианова Димова, дм, Катедра по Медицинска генетика
- Блага Борисова Рукова, биолог, Катедра по Медицинска генетика
- Десислава Валентинова Нешева, биолог, Катедра по Медицинска генетика
- Проф. Драга Иванова Тончева, Катедра по Медицинска генетика

БАЗОВА ОРГАНИЗАЦИЯ: Медицински факултет, Катедра по педиатрия, СБАЛДБ, Клиника по ендокринология, диабет и генетика.

РЕЗУЛТАТИ:

Аутизмът е комплексно разстройство на незрелия мозък, при което е представено нарушение в различна степен и в трите категории- социално взаимодействие, комуникации, стереотипно поведение. Десет пациента с «идиопатичен» аутизъм бяха изследвани с високорезолутивен микрочипов ДНК анализ (array CGH). Използвани са микрочипове с две субполега, съдържащи 4400 ВАС-клона с резолюция 565b Kb ДНК(BlueGnome, Cambridge, UK). Приложен е допълнителен FISH анализ с ВАС –клонове за валидиране на находката от array CGH. Фенотипно значими геномни аберации бяха открити при трима от пациентите. В първия случай установихме амплификация на 7p12.3 локуса при 7г. момиче с аутизъм и лицев дисморфизъм. Резултатът е потвърден чрез FISH анализ. В 7p12.3 локуса е картиран ABCA13 гена, който е един от кандидат гените за аутизъм. В втория случай се диагностицира амплификация на 17q11.2 локуса с размери 641,2 kbp и при последния пациент е открита делеция на 8p23.1 локуса с размери 382,7 kbp. Тези резултати ясно показват, че сравнителната геномна хибридикация с микрочипове би трябвало да се приеме като един от основните методи за генен анализ при пациенти с аутизъм.

НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ И ПРОЯВИ:

- D Avdjieva- Tzavella, S Hadjidekova, B Rukova, D Nesheva, E Simeonov, R Tincheva, D Toncheva. Microarray based comparative genomic hybridisation detects submicroscopic chromosomal duplications in patients with autism and dysmorphic features.
Prepared for submitting for publication.
- D Avdjieva-Tzavella et al. Detection of genomic imbalances by array CGH in two children with syndromic autism. European Human Genetics Conference 2010, Gothenburg, Sweden, June 12 - 15, 2010., European Journal of Human Genetics, Volume 18, Supplement 1, June 2010., p.63, P02.024

Научният отчет е приет с **ОТЛИЧНА** оценка по скалата на СМН.

Договор № 4/2009 г. Профил на слюнчения кортизол и оценка на оралната рискова среда при деца с различни заболявания и състояния влияещи на нивото на хормона (стрес, диабет, затлъстяване и др.)

ВОДЕЩ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ: Доц. Мая Рашева Рашкова, дм, Катедра „Детска дентална медицина”

ЧЛЕНОВЕ НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ЕКИП:

- Проф. Милена Димитрова Пенева, дмн, Катедра „Детска дентална медицина”
- Доц. Калинка Коприварова, доктор, дм, Специализирана болница за активно лечение по детски болести”, Катедра по педиатрия
- Гл.ас. Нина Тонева, Катедра „Детска дентална медицина”,

БАЗОВА ОРГАНИЗАЦИЯ: Факултет по дентална медицина, МУ-София; Катедра „Детска дентална медицина”

РЕЗУЛТАТИ:

Значението на кортизола в организма на човека се определя от неговото участие в хомеостазата на най-сложната хормонална система - хироталамус-хипофизо-надбъбречна ос (НРА), която играе особено важна роля в контролиране на имунната система, обмяната и е ключов фактор във връзката мозък-тяло. Всички изброени механизми за въздействие на кортизола върху процесите в организма са тясно свързани с хомеостазата в оралната среда. Цел на изследването е да се проучи слюнченият кортизол като част от оценката на оралната рискова среда при деца с различни заболявания и състояния, влияещи на нивото на хормона (стрес, диабет, затлъстяване и др.). Изследването беше проведено в няколко направления:

Проследяване динамиката на слюнчения кортизол при психологически стрес, за което направихме изследване на хормона върху 71 деца с различна степен на тревожност и върху 30 пробанта в ситуация на стрес. Психофизиологичното състояние беше оценено с помощта психологически тестове за тревожност и соматизация.

Проведохме сравнително изследване и анализ на оралната среда, SIgA и слюнчен кортизол при деца с неконролиран диабет и затлъстяване, които бяха сравнени с група здрави деца (общо 133 деца).

Използвани бяха ELISA методи за оценка на кортизол и SIgA в слюнка и SalivaCheck GC – тест за оценка на физико-химичните й свойства. Оценка на оралния статус беше направен с клинично изследване и използване на различни индекси. Слюнката е лесно достъпна, среда в организма за неинвазивно изследване на кортизола. В съчетание с подходящи психологически тестове за тревожност, количествата слюнчен кортизол могат

да бъдат използвани, като маркер за влиянието на стреса върху човешкия организъм. Кортизолът в слюнката на здрави деца с висока и ниска тревожност е в границите на норма ($0,107 \pm 0,551 \mu\text{g./dl}$), като се наблюдава тенденция за по-високи стойности при децата с висока тревожност и нивото му силно се покачва в момент на стрес, а се нормализира в спокойна среда. Чрез влияние върху въгледихдратната и мастна обмяна в организма в съчетание с динамичните промени на кортизола при стрес, този хормон индиректно влияе върху оралната среда с всички последици от това (повишено плакнотрупване, повишена кариесогенна ситуация в устата и др.). Лесният неинвазивен метод за оценка на кортизол в слюнката дава възможност за постоянен контрол на хормона при деца с риск (с хроничен стрес, диабет, затлъстяване и др.).

НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ И ПРОЯВИ:

- Rashkova M, P Kalchev, R Emilova, L Ribagin, Tz Doganova, I Stoeva. CORTISOL IN SALIVA – A MARKER FOR INCREASED ANXIETY IN CHILDREN. Journal of IMAB-Annual (Online), 2010, 16, 2, 3-26.
- Рашкова М, Н Тонева, П Калчев, Р Емилова, Л Рибажин, С Търгова, И Стоева. Кортизол в слюнката, маркер за ситуативна тревожност изследвана с адаптирания у нас тест “State-Trait Anxiety Inventory” (STAI) на Spielberger. Проблеми на денталната медицина, XXXVI, 2010, част II (под печат);
- Рашкова М, Н Тонева, С Търгова, К Коприварова, М Константинова, Ю Стайкова. Изследване на кортизол в слюнката и оценка на оралната среда при деца с диабет. XXXVI, 2010, част II (под печат);
- Rashkova M, P Kalchev, R Emilova, L Ribagin, Tz Doganova, I Stoeva. CORTISOL IN SALIVA – A MARKER FOR INCREASED ANXIETY IN CHILDREN (орална презентация) 20-та Юбилейна Асамблея на IMAB, 6-9 май, 2010, Варна.

Научният отчет е приет с **ОТЛИЧНА** оценка по скалата на СМН.

Договор № 41/2009 г. Изследване на издишания азотен окис (NO) при деца с бронхиална астма

ВОДЕЦ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ: Ст.ас. Рада Маркова Маркова

ЧЛЕНОВЕ НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ЕКИП:

- Доц. Пенка Илиева Переновска, дм, Детска клиника, УМБАЛ „Александровска”

АДРЕС ЗА КОНТАКТИ: гр. София, УМБАЛ „Александровска”, ул. „Г.Софийски”, 1, тел. 9230403

БАЗОВА ОРГАНИЗАЦИЯ: МУ-София, Медицински факултет, Катедра по Детски болести, УМБАЛ „Александровска”

РЕЗУЛТАТИ:

Изследвани са 126 болни с бронхиална астма в пристъп. Освен издишания азотен окис (FeNO) при децата са изследвани и редица други клинични, лабораторни и функционални параметри. Децата са категоризирани по тежест на пристъпа, приложение на системен кортикостероид, наличие или липса на фамилност, наличие или липса на алергичен риносинусит, по пол и възраст, по давност на бронхиалната астма и по провеждано астмопрофилактично лечение. Получените резултати са документирани в карта на пациента и са обработени със статистическа програма SPSS. За първи път в България е направен системен анализ на стойностите на FeNO при деца с астма, сравнени са със здрави контроли (10 деца) и с болни с кистична фиброза на панкреаса (15 деца). Направени са основни изводи касаещи получените резултати: установени са повишени стойности на FeNO при астматици, изведени са корелационни зависимости на показателя с възрастта, с давността на бронхиалната астма, с контролиращото лечение, с други маркери на алергичното възпаление. При децата с астма са проведени вирусологични и функционални изследвания .

Научният отчет е приет с **ВИСОКА** оценка по скалата на СМН.

Договор № 59/2009 г. Плоскоклетъчен карцином на ларинкса и хипофаринкса. Генетични дефекти свързани с карциногенезата и биологичното поведение на тумора

ВОДЕЩ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ: Доц. Иван Йорданов Чалъков, дм

ЧЛЕНОВЕ НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ЕКИП:

- проф. Кунчо Велев Кунев, дмн
- Ас. Станислав Христов Йорданов
- Гл.ас. Радка Петрова Кънева, дб
- Румяна Иванова Додова
- Гл.ас. Иван Николов Терзиев

БАЗОВА ОРГАНИЗАЦИЯ: УМБАЛ “Царица Йоанна - ИСУЛ”, гр. София, ул. „Бяло море“ 8, Катедра по УНГ болести

РЕЗУЛТАТИ:

Проведените от нас изследвания сочат, че инактивирането на тумор – супресорни гени в процеса на туморогенеза се осъществява не само чрез генетични механизми, като делеции или точкови мутации, но също така и посредством промоторно хиперметиране на гените. Загубата на генна експресия посредством транскрипционно замълчаване на избрани гени играе критична роля в развитието и прогресията на спорадични, човешки тумори включително и при карцинома на ларинкса и хипофаринкса. В настоящото изследване бяха включени 49 пациента с клинично и хистологично доказан

плоскоклетъчен ларингеален/ хипофарингеален карцином. Промоторно хиперметиране на *CDKN2A* беше наблюдавано при 20 от общо 49 изследвани пациенти (40.8%), предимно при пациенти в начален стадий на заболяването (T1 – T2), клиничен стадий I-II ($p = 0.01$), което е в съответствие с литературните данни. Освен това, хиперметиране на *CDKN2A* не беше установено в нито един от пациентите – непушачи. Тези резултати корелират с данни, публикувани в редица литературни източници и насочват към извода, че хиперметирането на този ген вероятно се дължи на канцерогени в цигарения дим. Промоторно хиперметиране на *MLH1* беше наблюдавано при 34 от общо 49 от изследваните пациенти или 69.4%. Получените резултати за промоторното хиперметиране на *MLH1* в нашето изследване надвишават значително тези, цитирани в научните публикации (23-47%). Корелация беше установена между пълното промоторно хиперметиране на *MLH1* и употребата на цигари и алкохол в големи количества – съответно по 40 и повече цигари на ден и алкохол над 500 мл. ($p = 0.04$). Това потвърждава факта, че канцерогенните вещества, които се съдържат в цигарения дим и алкохола увреждат поправящата система на клетката. Не открихме асоциация между промоторното хиперметиране на *MLH1* и T стадия на тумора, наличието на метастази в лимфните възли, както и клиничния стадий на заболяването, което е в съответствие с данните от предишни проучвания.

ИЗВОДИ

- *CDKN2A*, *MLH1* и *MGMT* гените са чест обект на метилиране при ларингеалния карцином.
- С напредване на възрастта промоторното хиперметиране се увеличава и засяга все повече гени.
- *CDKN2A* генът взема участие в началните етапи на ларингеалната туморогенеза.
- *MLH1* генът вероятно има съществено значение за развитието на карцинома на ларинкса в българската популация.
- Промоторното хиперметиране на *MGMT* генът е характерно за възрастни пациенти с рак на ларинкса.
- Метил – специфичният PCR представлява ефективен и високочувствителен метод за детекция на промоторно хиперметиране във важни тумор-супресорни гени при ларингеален/ хипофарингеален карцином.

P.S. Имунохистохимичният анализ се извършва в момента.

НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ И ПРОЯВИ:

- Stancheva G, Goranova T, Jordanov S, Mitkova A, Chalakov I, Poptodorov G, Kaneva R, Mitev V, Gabrovsky N, Kunev K. “Promoter hypermethylation in Bulgarian patients with glial and laryngeal cancer”, 21st Meeting of EACR, 26-29 June 2010, Oslo, Norway
- Защитена дипломна работа на Рени Стойова Цвеова - СУ “Св. Климент Охридски”

София, Биологически Факултет, Катедра Генетика/МУ-София
Център по Молекулярна Медицина на тема „Промоторно хиперметириране на *CDKN2A*, *MLH1* и *MGMT* гените при пациенти с ларингеален карцином”

Научният отчет е приет с **ВИСОКА** оценка по скалата на СМН.

Договор № 1/2009 г. Диагностична стойност на биомаркерите за сърдечно и бъбречно увреждане за прогресията и тежестта на сърдечната и бъбречна дисфункция в хода на кардиореналния синдром.

Ехокардиографска оценка и съпоставка на резултатите

ВОДЕЩ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ: Доц. Асен Рачев Гудев, дм

ЧЛЕНОВЕ НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ЕКИП:

- Д-р Милен Константинов Предовски, УМБАЛ ”Царица Йоанна-ИСУЛ”, Клиника по Кардиология с интензивен сектор
- Д-р Васил Венциславов Василев, УМБАЛ ”Царица Йоанна-ИСУЛ”, Клиничен център по Нефрология, Клиника по Нефрология
- Доц. Д-р Найдена Иванова Златарева, ДМ, УМБАЛ ”Царица Йоанна-ИСУЛ”, Клиника по Кардиология с интензивен сектор
- Д-р Елена Тодорова Кинова, ДМ, УМБАЛ ”Царица Йоанна-ИСУЛ”, Клиника по Кардиология с интензивен сектор
- Д-р Илиян Георгиев Бахчеджиев, магистър, УМБАЛ ”Царица Йоанна-ИСУЛ”, КЦСМ, Клиника по Кардиология с интензивен сектор
- Д-р Божидар Кръстев Кръстев, УМБАЛ ”Царица Йоанна-ИСУЛ”, Клиника по Кардиология с интензивен сектор

БАЗОВА ОРГАНИЗАЦИЯ: МФ-София, Клиничен център по спешна медицина, УМБАЛ ”Царица Йоанна- ИСУЛ”, Клиника по Кардиология с интензивен сектор

РЕЗУЛТАТИ:

Терминът кардио-ренален синдром (КРС) се използва усилено в последните години без да има единна общо приета дефиниция. Прието е КРС да се дефинира, като патофизиологично състояние на сърцето и бъбреците, при което остра или хронична дисфункция на един от органите би могла да индуцира остра или хронична дисфункция в другия. Тип I КРС отразява внезапно нарушената сърдечна функция (например остър кардиогенен шок, или декомпенсирана застойна хронична сърдечна недостатъчност) водеща до остро бъбречно увреждане. Ранно установяване на развиващата се сърдечна и бъбречна дисфункция, чрез изследване на биомаркерите NGAL, Cystatin C, Тропонин I, BNP при пациенти с КРС или пациенти с рискови фактори за КРС, и сравняване на резултатите с ехокардиографските параметри. До сега сме включили 60 пациента в проучването. Осъществен е клиничен преглед, конвенционална и PW-Tissue Doppler ехокардиография. Регистрирани са пиковата систолна, ранна диастолна и късна диастолна скорост на митралния

клапен анулус (Sm, E'm and A'm) и латералния митрален анулус (Sl, E'l and A'l), TAPSE, EF%. Изследвани са биомаркерите - NGAL, Cystatin C, Тропонин I и BNP. По време на проследяването EF% бе между 30% и 55%. Нивата на биомаркерите са както следва: NT - BNP от 0.1 до 2195.09 pg/ml; Troponin I от 0.00 до 114.69 ng/ml; Lipocalin-2/NGAL от 0.5 до 25.4 ng/ml; Cystatin C от 0.05 до 2.54 mg/l. Останалите лабораторни, клинични и ехокардиографски параметри са все още в период на проучване. Ние очакваме да включим в проучването още около 20 пациента. Отчетена е променена лявокамерната диастолна функция при пациентите със запазена систолна функция. Изследването на сърдечните и бъбречни биомаркери е препоръчително за ранното установяване на органната дисфункция при КРС.

Научният отчет е приет с **ДОБРА** оценка по скалата на СМН.

Договор № 56/2009 г. Сравнителен анализ на протективния ефект на „Фибрилиращото сърце” с конвенционалните методи за миокардна протекция в сърдечната хирургия

ВОДЕЩ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ: Доц. Димитър Георгиев Петков, дм
ЧЛЕНОВЕ НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ЕКИП:

- Проф. Генчо Кръстев Начев, дмн, Катедра по Сърдечно-съдова хирургия
 - Антоанета Иванова Димитрова-Карамфилова, Клинична лаборатория, УНСБАЛ „Св. Екатерина”, София
 - Ас. Васил Георгиев Папанчев, дм, УНСБАЛ „Св. Екатерина”, София
- БАЗОВА ОРГАНИЗАЦИЯ:** Катедра по Сърдечно-съдова хирургия, МФ, УНСБАЛ „Св. Екатерина”, бул. „П. Славейков” 52а, 1431 София

РЕЗУЛТАТИ:

В проучването бяха включени общо 40 пациента с исхемична болест на сърцето, НЕ СРЕЩАЩИ критериите за изключване (*Наличие на клинични, анамнестични или инструментални данни за друго съпътстващо сърдечно заболяване, налагащо оперативна корекция; Фракция на изтласкване под 35%; Възраст под 18 години; Отказ от оперативно лечение; Бъбречна недостатъчност; Тежка ХОББ; Черндробна недостатъчност; Спешна операция; Неспособност за разбиране или липса на сътрудничество от страна на пациента*) без статистически значимна разлика в демографските показатели. Пациентите бяха положени на аортокоронарен байпас св условия на ЕКК и рандомизирани в три групи в зависимост от използвания метод на миокардна протекция – група 1 (контрола 1, 10 пациента) кристалоидна плегия, група 2 (контрола 2, 10 пациента) кръвна плегия и група 3 VFH (експериментална група, 20 пациента). В след оперативния период бяха изследвани шест маркера за миокардна некроза, а именно – тропонин I, H-

FABP, CPK MB, ALAT, ASAT, лактат. Маркерите бяха изследвани след началото на ЕКК, преди клампажа на аортата/поставяне на фибрилятора (Т₀), след деклампажа/дефибрилацията (Т₁), на 3-тата минута след деклампажа/дефибрилацията (Т₂), при постъпването в КАИЛ (Т₃) и на 6-тия час от операцията (Т₄). Бяха отчитани и следните други параметри – постоперативно ЕКГ, клинични данни за сърдечна слабост, ЕХО КГ данни, нужда от инотропи, и имплантация на IABP. Беше намерено, че миокардната протекция с кристалоиден кардиоплегичен разтвор води до най-лоша протекция в сравнение с кръвната кардиоплегия и операцията на фибрилиращо сърце при пациенти нуждаещи се от коронарна реваскуларизация. При пациентите протектирани с кристалоидна кардиоплегия ензимните емисии бяха значително по-големи, а честотата на синдрома на ниския сърдечен дебит, нуждата от катехоламини и IABP бяха по-често срещани (p<0.05).

НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ И ПРОЯВИ:

- Димитрова А, Петков Д, Папанчев В, Баев Б, Начев Г. Биохимични маркери за миокардна некроза. Българска Гръдна и сърдечно –съдова хирургия (под печат)
- Петков Д, Димитрова А, Папанчев В, Баев Б, Начев Г. Сравняване на методите за миокардна протекция – първични данни. Българска Гръдна и сърдечно –съдова хирургия (под печат)

Научният отчет е приет с **НЕЗАДОВОЛИТЕЛНА** оценка по скалата на СМН.

Договор № 38/2009 г. Въвеждане на нов метод за мултимодална образна диагностика при болни с бъбречно-каменна болест

ВОДЕЩ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ: Проф. Ирена Димитрова Костадинова, дмн

ЧЛЕНОВЕ НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ЕКИП:

- Доц. Тошко Златев Петров, дм, УМБАЛ „Александровска”, Клиничен център по нуклеарна медицина и лъчелечение, Клиника по нуклеарна медицина
- Ас. Валерия Христова Хаджийска, УМБАЛ „Александровска”, Клиничен център по нуклеарна медицина и лъчелечение, Клиника по нуклеарна медицина
- Доц. Васил Георгиев Хаджидеков, дм, УМБАЛ “Александровска” – ЕАД, Катедра Образна диагностика, Клиника по образна диагностика
- Д-р Ивелина Милчева Чонева, докторант, УМБАЛ “Александровска” – ЕАД, Катедра Образна диагностика, Клиника по образна диагностика

БАЗОВА ОРГАНИЗАЦИЯ: МУ-София, УМБАЛ „Александровска”, Клиника по нуклеарна медицина

РЕЗУЛТАТИ:

Беше въведен за първи път у нас мултимодален метод за образна диагностика при болни с бъбречнокаменна болест. Методът бе апробиран и

приложен при 30 болни с уролитиаза. След провеждане на комбинирания метод (ДБС и SPECT-CT) доказахме наличието на калкулоза и нейните усложнения в 24 (80%) от пациентите и в 36 (60%) от изследваните бъбреци. С помощта на нискодозното КТ изследване детектирахме 42 конкремента, 30 от които бяха в бъбреците и 13 в уретера. По време на ДБС се установи различно по степен нарушение в дренажа при 25 от изследваните бъбреци (42%), а вторични белези на обструкция от КТ имаше при 15 (25%) от тях. Допълнително беше регистрирана намалена или липсваща функция от ДБС в 20 (33%) от случаите, а хронични пиелонефритни промени и значителна паренхимна редукция от КТ- в 16 (27%) от тях. Чрез фурантриловия тест диагностицирахме обструктивна нефропатия в 15 (25%) от бъбреците, необструктивна нефропатия в 11 (18%) и междинен отговор на фурантрила в 8 (13%) от тях. Нашите първи впечатления от приложението на SPECT/CT са, че методът позволява комплексна диагноза, включваща не само функционална, но и морфологична информация, чрез възможността за компютър-томографско изобразяване на бъбречните структури и точна локализация на бъбречните калкули. По този начин значително се скъсява процеса от поставяне на диагнозата до вземане на най-правилното терапевтично решение чрез съестяване на време и средства с помощта на еднократно комплексно изследва

НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ И ПРОЯВИ:

- Василева Д и др. Приложение на диуретичната сцинтиграфия при болни с хидронефроза. Онкология и радиология, 12, 2005, 3, 5-8
- Костадинова И, М Гарчева. Клинично приложение на новата хибридна технология еднофотонна емисионна томография и компютърна томография (СПЕКТ/КТ), Рентг. и радиол., 3, 2009, 39-43
- Хаджийска ВХ, И Костадинова, Т Петров. SPECT/CT при бъбречно-каменна болест. Варненски дни по Нуклеарна медицина, Врана, България, 4-6 юни 2010 г.
- Hadzhiyska VH, I Kostadinova, T Petrov, V Mladenov, V Marianovski, V Stoinova. *A new imaging method of multimodal diagnostic in patients with urolithiasis.* EAU 6th South Eastern European Meeting, Istanbul, Turkey, 1-2 October 2010

Научният отчет е приет с **ВИСОКА** оценка по скалата на СМН.

Договор № 29/2009 г. Макропролактинемия: клинична значимост и диагностично-терапевтичен подход

ВОДЕЩ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ: Гл.ас. Атанаска Петрова Еленкова, УСБАЛЕ „Акад. Ив. Пенчев”

ЧЛЕНОВЕ НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ЕКИП:

- Гл.ас. Мария Костадинова Янева, дм, УСБАЛЕ “Акад. Ив.Пенчев” Клиника по хипоталамохипофизарни, надбъбречни и гонадни заболявания
- Доц. Николай Стефанов Генов, УСБАЛЕ “Акад. Ив.Пенчев” Клиника по хипоталамохипофизарни, надбъбречни и гонадни заболявания
- Доц. Георги Георгиев Кирилов, дм, УСБАЛЕ “Акад. Иван Пенчев”, Радиоимунологична лаборатория
- Доц. Здравка Пенчева Абаджиева, УСБАЛЕ “Акад. Иван Пенчев” Радиоимунологична лаборатория

БАЗОВА ОРГАНИЗАЦИЯ: УСБАЛЕ “Акад. Иван Пенчев”, МУ-София

РЕЗУЛТАТИ:

Честотата на макропролактинемия сред новооткритите пациенти с пролактином (2.7%), определена на базата на РЕГ-преципитационен тест не се различава статистически от тази сред здравите лица (5%). Статистически по-високата честота на макропролактинемия сред нормопролактинемичните пациенти може да се обясни с промененото съотношение между мономерната и високомолекулната форма на пролактина в резултат на различния им отговор към лечението с допаминови агонисти. Установи се сигнификантна зависимост на менструалните нарушения и нарушенията в овариалната фоликулогенеза както от серумните нива на мономерната форма при лицата с истинска хиперпролактинемия, така и от нивата на високомолекулната форма при пациентите с макропролактинемия. При относително малък процент от пациентите с пролактином и доказана макропролактинемия наличието на типична клинична симптоматика и овладяването ѝ на фона на лечението с допаминови агонисти говори за налична биологична активност на макропролактина, сравнима с тази на мономерната форма. Намаляването на нивата на макропролактина в хода на лечение с допаминови агонисти подсказва туморен произход на високомолекулната форма в тези редки случаи. Извод: Въпреки, че макропролактинемията се смята за бенигнено състояние, в някои случаи се налага образна диагностика на хипофизата, лечение с допаминови агонисти и продължително проследяване. Поведението при макропролактинемия трябва да се базира на индивидуализиран подход.

Научният отчет е приет с **ВИСОКА** оценка по скалата на СМН.

Договор № 19/2009 г. Клинични, молекулярно-вирусологични и серологични проучвания на Кримска-Конго хеморагична треска (ККХТ) в България и оценка на атипичните ѝ форми

ВОДЕЩ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ: Гл.ас. Любена Георгиева Андонова

ЧЛЕНОВЕ НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ЕКИП:

- Доц. Ива Стефанова Христова, дм, Лаборатория Кърлежово/Векторно преносими инфекции, НЦЗПБ

- Д-р Николай Златков Кълвачев, докторант, Лаборатория Кърлежово/Векторно преносими инфекции, НЦЗПБ
- Проф. Татяна Петрова Червениякова, дмн, Катедра по инфекциозни болести, паразитология и тропически болести, СБАЛИПБ „Проф. Иван Киров”
- Доц. Майда Михайлова Тихолова-Митова, дм, Катедра по инфекциозни болести, паразитология и тропически болести, СБАЛИПБ „Проф. Иван Киров” – ЕАД,

БАЗОВА ОРГАНИЗАЦИЯ: СБАЛИПБ „Проф. Иван Киров”, бул. „Акад. Иван Гешов” 17 Клиника по капкови, трансмисивни и невро инфекции с интензивен сектор

РЕЗУЛТАТИ:

Кримската-Конго хеморагична треска (ККХТ) е вирусно заболяване, често протичащо тежко и завършва летално. Описва се в около 30 страни по света, между които и България. Бързият и точен диагностичен алгоритъм при съмнение за ККХТ е от съществено значение за адекватното лечение, изхода на заболяването и предотвратяването на по-нататъшното му разпространение. Молекулярните техники от типа на полимеразната верижна реакция (PCR) и нейните модификации Конвенционален и Nested RT-PCR бяха приложени чрез разработени от нас системи за диагностициране на 10 пациента с анамнеза и статус съмнителни за инфекция с вируса на ККХТ. Специфична вирусна РНК от вируса на ККХТ бе успешно амплифицирана от един пациент. Паралелно на вирусологичните изследвания бяха проведени и серологични изследвания с цел откриване на специфични антитела от клас IgM и IgG срещу вируса на ККХТ чрез стандартен ELISA кит. Провеждането на теста показва общо 4 позитивни реакции за IgG антитела и 26 негативни реакции срещу IgM и IgG антитела. Допълнителни серологични изследвания се проведеха отнесоха още на 6 пациенти ваксинирани и реваксинирани срещу ваксината на ККХТ и един пациент преболедувал заболяването. Молекулярните техники използвани в това проучване се оказаха бързи, специфични и чувствителни, подходящи за ранното откриване на пациенти суспектни за ККХТ. Внедряването на имуносорбентния тест за рутинни диагностични цели ще допринесе за по-точни резултати. Според нас чрез това проучване се потвърди превъзходството на ELISA пред РСК при доказването на специфични антитела срещу ККХТ. Изработено е предложение за оптимизиране на диференциално диагностичния алгоритъм при болни суспектни за инфекция с вируса на ККХТ.

НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ И ПРОЯВИ:

- Christova I, Di Caro A, Papa A, Castillett C, Andonova L, Kalvatchev N, et al. Crimean-Congo haemorrhagic fever, Southwestern Bulgaria Emer. Infect. Dis. 2009, Vol.15, No. 6, June <http://www.cdc.gov/eid/content/15/6/983.htm>
- Kalvatchev N, Andonova L, Baev M, Christova I, Tiholova M, Tcherveniakova T. Case of Crimean-Congo haemorrhagic fever confirmed by real-time RT-PCR and nested RT-PCR Meditsinski pregled 45, 2009, № 4, 87-91. In Bulgarian

- Maltezou C, Andonova L, Andraghetti R, Bouloy M, Ergonul O, Jongejan F, et al. Crimean-Congo hemorrhagic fever in Europe: current situation calls for preparedness. *EuroSurveill.* 2010;15(10);pii=19504.
- Kalvatchev N, Christova I, Pishmisheva M, Marinova M, Jeliaskova S, Andonova L. Immunodiagnostic possibilities of CFA and ELISA methods for detection of antibodies against Crimean-Congo haemorrhagic fever virus in human serum. *Infectology* 2010, №2. In press
- Kalvatchev N, Christova I, Pishmisheva M, Marinova M, Jeliaskova S, Andonova L. Diagnostic capacity of CFA and ELISA methods for detection of antibodies against Crimean-Congo haemorrhagic fever virus in patients serum *Problems of Infect. and Paras. Dis.*, In press
- N Kalvatchev, L Andonova, M Pishmisheva, M Marinova, S Jeliaskova, I Christova *SEROLOGICAL STUDY AND ANALYSIS OF CREMIAN-CONGO HAEMORRHAGIC FEVER IN BULGARIAN PATIENTS* Этиологические, эпидемиологические и клинические аспекты инфекционных болезней, 15-17 Септември 2010, г. Иркутск, Русия.

Научният отчет е приет с **ОТЛИЧНА** оценка по скалата на СМН.

Договор № 35/2009 г. Сравнително проучване за разпространението на *Chlamydia trachomatis* сред полово активни мъже от клинични материали уретрален секрет и първа сутришна урина чрез полимеразно верижна реакция

ВОДЕЩ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ: ас. Весела Васкова Райкова

ЧЛЕНОВЕ НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ЕКИП:

- Ас. Даниел Валентинов Йорданов, Катедра Медицинска Микробиология, МУ - София;

БАЗОВА ОРГАНИЗАЦИЯ: Катедра по Медицинска Микробиология, МУ-София, ул. Здраве 2, 1431 София, България

РЕЗУЛТАТИ:

Основна цел на настоящия проект бе откриването и доказването на *Chlamydia trachomatis* от уретрален секрет и първа сутришна урина чрез полимеразно верижна реакция сред полово активни мъже като един от най-често срещаните причинители на полово предавани болести и вероятен фактор в развитието на епидидимит, орхит, простатит, перихепатит, възпаление на малкия таз, безплодие, синдром на Reiter и др. Геномът на *C. trachomatis* бе доказан чрез две двойки праймери и съответните програми за амплификация в 2 клинични материала - 2 уретрални секрета и в 2 урини. Прилагайки клетъчно-културелния метод с имунофлуоресценция с моноклоналното анти тяло МА 202D7, бе доказан 1 положителен за *C. trachomatis* инфекция уретрален секрет. Чрез амплификационните технологии *C. trachomatis* бе открит в 2 материала. Изводите, които могат да се направят,

са следните: Ниска е честотата на урогенитална хламидиоза сред изследваните в проучването здрави и симптоматични половоактивни мъже – 2,8%. 2,79% е честотата на инфекцията сред пациентите с уретрит. По-висока е честотата на хламидиозата сред мъжете със стерилитетни проблеми – 4%. Установената от нас честота е близка и съпоставима с тази на други изследователи от страната и Балканите.

НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ И ПРОЯВИ:

- Късното получаване на резултатите не е позволило на етапа на предаване на научния отчет публикуването на резултатите в научно списание. Предстои оформяне на резултатите в научна статия.
- В Узунова, Д Йорданов, И Митов. (2010) Гениталната хламидиална инфекция сред мъжката популация - проучване на Катедрата по Медицинска Микробиология към МУ-София. Презентация по време на 8-ми Конгрес на БАН, Пловдив 22-25 април 2010 г.

Научният отчет е приет с **ВИСОКА** оценка по скалата на СМН.

Договор № 40/2009 г. Норовирусна инфекция в България – клинично и молекулярно-биологично изследване

ВОДЕЩ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ: Доц. Майда Михайлова Митова-Тихолова, дм
ЧЛЕНОВЕ НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ЕКИП:

- Доц. Нели Стоянова Корсун, дм, Национална референтна лаборатория по "Ентеровируси", НЦЗПБ
- Ас. Росица Игор Чипева, СБАЛИПБ „Проф. Иван Киров“; Отделение за чревни инфекции със сектор по паразитни болести
- Ас. Тома Борисов Томов, СБАЛИПБ „Проф. Иван Киров“; Отделение за чревни инфекции със сектор по паразитни болести
- Зорница Валентинова Младенова, биолог; Лаборатория по "Ентеровируси", НЦЗПБ
- Надя Петрова Найденова- лекар; СБАЛИПБ „Проф. Иван Киров“; Второ детско отделение

БАЗОВА ОРГАНИЗАЦИЯ: Медицински факултет Катедра по инфекциозни болести, паразитология и тропическа медицина; СБАЛИПБ „Проф. Иван Киров“ ЕАД

РЕЗУЛТАТИ:

Инфекциозните гастроентерити са едни от най-честите заразни заболявания в целия свят. Норовирусите са водещи вирусни причинители на взривове от остри гастроентерити в развитите и в развиващите се страни. Целта на настоящето проспективно клинично и молекулярно-генетично проучване е да се анализира разпространението на норовирусните инфекции сред хоспитализирани пациенти, покриващи клинично-епидемиологичните, клинични и клинично-лабораторни критерии за остър вирусен гастроентерит. За тази цел са проследени и изследвани клинично и молекулярно-генетично

202 пациента с остър гастроентерит за периода 2009-2010 г. от различни възрастови групи от страната (София, Пловдив, Перник, Стара Загора). Всички фекални проби са изследвани с метода RT-PCR за норовируси и ротавируси. От изследваните 202 фекални проби 26 (13%) са положителни за норовируси, а 129 (64%) – положителни за ротавируси. Общият брой на етиологично доказаните гастроентерити е 155 случая или 77%. При 47 пациента (23%) етиологичният причинител остава неуточнен. Високият процент (77%) на случаите с доказан вирусен патоген – норовирус или ротавирус доказва ролята на използването на молекулярно-генетични техники при вирусните гастроентерити. Резултатите от генотипното изследване показва, че се касае за норовируси от геногрупа GII, която е глобално най-разпространени. При преобладаващи брой пациенти, както с ротавирусен, така и с норовирусен гастроентерит не се наблюдават съществени разлики в разпределението по групи, касаещи броя на повръщанията, фебрилитета и интензивността на диарийния синдром. Отбелязва се единствено сигнификантна разлика по отношение на продължителността на диарийния синдром, която бе по-голяма при ротавирусния гастроентерит.

Научният отчет е приет с **ВИСОКА** оценка по скалата на СМН.

Договор № 45/2009 г. Компютърната томография с конусовиден лъч (cone beam computed tomography) в измерванията на костната загуба при пародонтит и оценката на пародонталната регенерация

ВОДЕЩ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ: Доц. Христина Лазарова Попова, дм

ЧЛЕНОВЕ НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ЕКИП:

- Ас. Денислав Косъев Емилов, Катедра Пародонтология
- Ст.ас. Камен Георгиев Коцилков, Катедра Пародонтология,
- Ст.ас. Димитър Тодоров Йовчев, Катедра Образна и Орална диагностика

БАЗОВА ОРГАНИЗАЦИЯ: МУ-София, Факултет по дентална медицина, Катедра Пародонтология, Катедра Образна и Орална диагностика

РЕЗУЛТАТИ:

Настоящото проучване показва липса на статистически достоверни разлики в регистрацията на дълбочината на костните дефекти сравнени с интраоперативните измервания и статистическа значимост на измерванията на компютърната томография в сравнение с измерванията интраоперативно по отношение на същия параметър. Получените от нас данни показват статистическа достоверност на измерванията на bite-wing рентгенограми в сравнение с интраоперативните измервания по отношение параметъра загуба на кост. Няма статистическа достоверност по отношение на ъгъла на инфраосалните дефекти при сравнение на измерванията по двата

рентгенографски метода. Тези резултати дават отговор на поставените цели за сравнение на параметрите на костните дефекти на bite-wing и компютърна томография при сравнение с интраоперативните измервания. От всички регистрирани пародонтални костни дефекти 63 (49,7%) бяха подложени на регенеративна пародонтална терапия. На тези костни дефекти е направена сравнителна оценка на редуцията на костната загуба/костното запълване чрез метода на bite-wing и СВСТ. Регистрацията на резултатите от регенеративната пародонтална терапия при изследваните пациенти по двата рентгенографски метода показва близки стойности на печалба на костно запълване. Резултатите от запълването на инфраосалните дефекти разположени вестибуларно и лингвално е възможно да бъдат отчетени само чрез СВСТ.

НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ И ПРОЯВИ:

- Хр Попова, Д Емилов, К Коцилков, Д Йовчев. Диагноза на лингвалните/букални пародонтални костни дефекти с конично-лъчева компютърна томография. Катедра Пародонтология. Катедра Образна и орална диагностика. Факултет по дентална медицина, МУ-София. 10-ти Научен конгрес на БЗС, 18-20 юни Бургас.
- D Emilov, K Kotsilkov, Chr Popova, D Yovchev. Evaluation of periodontal bone defects and furcation involvement with cone beam computed tomography. Dept. of Periodontology, Dept. of Imaging and Oral diagnostic, Faculty of dental medicine Sofia, 20th Jubilee Annual Assembly of IMAV, 6-9 May 2010, Varna.

Към момента резултатите не са оценени от СМН.

Договор № 6/2009 г. Апикално херметизиране на кореновите канали с помоща на адхезивни каналопълнежни средства

ВОДЕЩ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ: Жасмина Валентинова Миронова

ЧЛЕНОВЕ НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ЕКИП:

- Доц. Радосвета Иванова Василева, дм, Факултет по дентална медицина, Катедра Консервативно зъболечение
- Доц. Красимира Генова, дм, микробиолог Ветеринарен факултет, Лесотехнически Университет

БАЗОВА ОРГАНИЗАЦИЯ: Факултет по дентална медицина, МУ-София, Катедра Консервативно зъболечение

РЕЗУЛТАТИ:

За установяване на микропроникването при коренови канали запълнени с адхезивни канали степен на микробно проникване при зъбите, obtурирани с гутаперча и AN26 .През наблюдаваните 63 дни изследваните 15 проби са показали че 6 от тях при гутаперката са с микробно пропускане, сравнено с 5 проби при Резилон.При гутаперката има по-ранно (на 6-ия ден) микробно проникване в сравнение с Резилон (на 15 ден). При положителната контрола има микробно

просмукване още на 15-ия час, докато при отрицателната контрола липсва микробно просмукване през наблюдавания период. Разликата в бактериалната проницаемост между Резилон/ Eriphanу и гутаперча/ АН26 е статистически значима. При багрилния метод използвахме 20 екстрахиращи еднокоренови зъби разделени в 2 групи по 10 във всяка (първата съдържа Резилон втората Гутаперча). Резултатите показват наличие на пропускане и при двете изследвани групи. Групите с Резилон/ Eriphanу показва по-голямо микропроникване, не се установява статистически значима разлика между зъбите obtурирани с Резилон и Гутаперча.

НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ И ПРОЯВИ:

- Миронова Ж, Р Василева, К Генова. Бактериално проникване при адхезивни каналопълнежни средства Проблеми на денталната медицина XXXVI/2010г.- част I- ва (под печат).
- Mironova J, R Vasileva. Apical hermetization of root canals using adhesive root canal sealers 15-th Congress of BaSS, Thessaloniki 22-25 April 2010, 194 – постерна презентация
- Миронова Ж, Р Василева. Бактериално проникване при адхезивни каналопълнежни средства 20-th Jubilee Annual Assembly of IMAV 6-9 May 2010 Bulgaria, 27 – орална презентация

Научният отчет е приет с **ВИСОКА** оценка по скалата на СМН.

Договор № 39/2009 г. Сравнително изследване на влиянието на озона при едно- и двусеансовото лечение на периапикални лезии и лезии по оралната мукоза

ВОДЕЩ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ: Проф. Ангелина Илиева Киселова – Янева, дм, дмн

ЧЛЕНОВЕ НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ЕКИП:

- Д-р Ангела Здравкова Гусийска, Катедра „Консервативно зъболечение”,
- Д-р Радосвета Великова Великова, Катедра „Образна и орална диагностика”,
- Д-р Мариана Петрова Цекова-Янева, Катедра „Образна и орална диагностика”,

БАЗОВА ОРГАНИЗАЦИЯ: Факултет по Дентална медицина, МУ-София

РЕЗУЛТАТИ:

Апикалният периодонтит е възпалителен процес на перирадикулярните тъкани, причинен от микробна инфекция в кореноканалната система на засегнатия зъб, свързан с различна степен на остеолиза. Антимикробният ефект на озона за приложение в денталната практика е рядко дискутиран. Озонът показва ефективност спрямо микроорганизмите в устната кухина, и при лечението на периапикални лезии, както и лезии по лигавицата. Основната цел на проекта е да се проследи

рентгенографски оздравителния процес и костна регенерация при периапикалните лезии, чрез допълнителен метод за деконтаминация – озонотерапия, в клиничния протокол. Нашите резултати представят добър оздравителен процес в периапикалната зона и при двете групи – едно- и двуетапното нехирургично ендодонтско лечение. Отчетохме добър рентгенографски оздравителен резултат в 3-ия месец и задоволително костно възстановяване на 6-ия месец след приложената озонотерапия.

Микробиологичните изследвания провеждани двукратно – в началото на лечението и преди obtуриране на корено каналната сиситема, чрез проба от кореновия канал, показват контаминция в 87.9% от клиничните случаи. Добри клинични резултати бяха потвърдени с отрицателни микробиологични проби в 97.2% и фокално-диагностични тестове. Имунологичното изследване, което проведеохме беше извършено както преди, така и 6 месеца след проведеното ендодонтското лечение. Цитокините IL-4 и IL-10, които са основните противовъзпалителни цитокини, измерени при пациенти с хронични периапикални лезии, според получените резултати могат да бъдат използвани като диагностични маркери. Нашите положителни клинични резултати не са достатъчни за окончателно представяне на възможните механизми на оздравителния процес. Научният прогрес и знанията за етиологията, патогенезата и клиничните прояви при зъби с периапикални лезии, както и успешното им лечение са в подкрепа на нехирургичния едно- и двусеансов лечебен подход. Тези резултати са обещаващи за приложението на озона в ендодонтското лечение на периапикални лезии.

НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ И ПРОЯВИ:

- Гусийска А, А. Киселова. Клинично приложение на озона в ендодонтската практика - част I. Проблеми на денталната медицина. том XXXV/2009-част I , 61 – 71 .
- Гусийска А, А. Киселова. Клинично приложение на озона в ендодонтската практика- част II. Проблеми на денталната медицина. том XXXV/2009-част II , 31 – 41.
- Gusiyska A, A Kisselova. Clinical application of ozone therapy in teeth with periapical lesions. 19-th Annual Assembly of IMAB 7-10.05.2009,Varna-Bulgaria/ Oral presentation - Abstract book-11/.
- Gusiyska A, A Kisselova. Ozone therapy in endodontic treatment of chronic apical periodontitis. 10th Biennial Congress of EAOM and the World Workshop, Central Hall Westminster, London - 21th to 25th September 2010. /Reference code - Angelina _Kisselova 28 May1931/.

Научният отчет е приет с **ВИСОКА** оценка по скалата на СМН.

Договор № 5/2009 г. Апикално изтласкване на дентинови отпилки, ириганти и бактерии при различни техники за обработка на инфектирани коренови канали и сравнителен анализ на обработената коренова повърхност чрез СВСТ (Cone Beam Computer Tomography)

ВОДЕЩ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ: Гл.ас. Елка Николаева Радева

ЧЛЕНОВЕ НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ЕКИП:

- Доц. Радосвета Иванова Василева, дм, Катедра по консервативно зъболечение
- Ст.ас. Росен Василев Борисов, Катедра по образна и орална диагностика
- Ст.ас. Мариета Димитрова Белчева, Катедра по образна и орална диагностика

АДРЕС ЗА КОНТАКТИ: МУ-София, Факултет по дентална медицина, Катедра по Консервативно зъболечение, бул. „Г. Софийски”1, София 1431, тел. 9541366; 0888319813; eliradeva@abv.bg

БАЗОВА ОРГАНИЗАЦИЯ: Факултет по дентална медицина, Катедра по Консервативно зъболечение

РЕЗУЛТАТИ:

Най-висока средна стойност на теглото на сухото вещество се установява при “step back” техниката-0,400 mg, следвана от хибридната техника -0,343 mg, а на последно място е обработката на кореновия канал с ултразвук и ендосонорни пили – 0,185 mg. Сигнификантна разлика се наблюдава между средните стойности на “step back” техника и обработка на кореновия канал с ултразвук и ендосонорни пили, както и между Hybrid technique и обработка на кореновия канал с ултразвук и ендосонорни пили. С най-висока средна стойност на ириганта е техниката “step back”- 0,433 mg, следвана от хибридната техника- 0,381 mg, а на последно място е обработката на кореновия канал с ултразвук и ендосонорни пили – 0,200 mg. Сигнификантна разлика се наблюдава между средните стойности на техниките “step back” и Hybrid и останалите три техники, както и между “crown down” техника и RaCe Ni-Ti files, и обработка на кореновия канал с ултразвук и ендосонорни пили. С най-висока средна стойност на времето за обработка на кореновия канал е техниката “step back”- 13 min, следвана от хибридната техника- 10,2 min, а на последно място е “Crown down” техника и RaCe Ni-Ti files – 8,3 min. Сигнификантна разлика се наблюдава между средните стойности на техниката “step back” и всички останали техники, както и между хибридната техника, двете техники “crown down” и обработка на кореновия канал с ултразвук и ендосонорни пили. Сравнителният анализ на резултатите от микробиологичното изследване в двете групи (обработка със “step back” и SS K-files и “Crown down” техника и Ni-Ti K3 files), показва наличие на по-голямо количество бактерии 1.10^6 CFU/ml излезли извън апекса при обработка с ръчна техника. Количеството на екструдирани бактерии в групата с машинна обработка е 1.10^5 CFU/ml. Най-голямо медианно микробно число на бактериите излезли извън апекса на кореновите канали се

наблюдава в групата с ръчна обработка (“step back” техника). За първи път у нас се изследва обработената коренова повърхност чрез СВСТ (конично-лъчева компютърна томография). От изследването се установява, че най-равномерно разширение по дължината на кореновия канал, следвайки неговата коничност се получава при разширението с КЗ никел-титанови пили. При Ni- Ti RaCe file се наблюдава почти двойно разширение във вестибулолингвална посока. При „step back” техника, разширението е равномерно по цялата коренова дължина, но има увеличаване на разстоянието до анатомичния апекс. При hybrid technique се наблюдава почти двойно увеличаване на ширината на кореновия канал след обработката. При обработката с ултразвук се получава недостатъчно разширение в горната трета на кореновия канал и се наблюдава загуба на коничност, както и увеличаване отстоянието на апикалното стеснение от анатомичния апекс.

НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ И ПРОЯВИ:

- Радева ЕН, РИ Василева, МД Белчева. Ин витро изследване количеството изтласкани бактерии през апикалния форамен при използването на две техники за обработка на коренови канали. Дентална медицина, 93, 2010, №2, (под печат)
- Radeva EN, RI Vassileva, MD Belcheva. In vitro study of apically extruded bacteria after two instrumentation techniques. 15-th Congress of the Balkan Stomatological Society, Thessaloniki, Greece, 22-25 April 2010, pp.154
- Radeva EN, RI Vassileva. Comparative In vitro Study of Apically Extruded Debris and Irrigant following use Conventional and Rotaty Instrumentation Techniques. 20 th Annual Assembly of IMAB, Varna, Bulgaria, 6-9 May 2010

Научният отчет е приет с **ОТЛИЧНА** оценка по скалата на СМН.

Договор № 42/2009 г. Изследване на промените в слюнката и рискът от развитието на зъбен кариес при астматици, лекувани с инхалаторни кортикостероиди

ВОДЕЩ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ: Гл.ас. Емилия Гошова Карова

БАЗОВА ОРГАНИЗАЦИЯ: Факултет по дентална медицина, Катедра „Консервативно зъболечение”

РЕЗУЛТАТИ:

Изследването се проведе върху 70 пациенти - 30 астматици и 40 контроли. Изследвани са количеството и рН на нестимулирана и стимулирана слюнка, буферен капацитет, слюнчено ниво на Str. Mutans, промените в рН на слюнка и зъбна плака след инхалация на Foster, Seretide и Symbycort и зъбен статус. Астматиците са със съществено по-ниско ниво на хидратация, което се запазва във времето. Значимо намалява количеството на нестимулираната слюнка при астматици, но не се установяват съществени промени в

консистенцията, рН на нестимулираната и стимулирана слюнка, буферния капацитет и нивото на *Str.Mutans*. Секретията на стимулираната слюнка е по-ниска при астматичите, но се увеличава след шест месеца. рН на зъбната плака за горната челюст е съществено по-ниско от това на долната, особено при пациентите лекувани със Seretide и Symbycort. След инхалация, и при двете посещения, началното рН на нестимулираната слюнка и на зъбната плака намаляват значимо, особено, на 1 и 5 минута. Следва покачване на стойностите им до 30 минута, без да достигнат първоначалните измервания. Най-съществени и продължителни са промените след прием на Seretide. Броят на кариозните и обтурираните зъби и DMFT индекса при астматичите е по-висок. Най-високи стойности на DMFT индекса се получават при пациентите на лечение със Seretide, следвани от Symbycort и Foster.

Научният отчет е приет с **ВИСОКА** оценка по скалата на СМН.

Договор № 37/2009 г. Създаване и апробиране на софтуерен продукт:

”Компютърна програма за избор и нареждане на изкуствени зъби на цели протези във фронталната равнина

ВОДЕЩ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ: Проф. Андон Димитров Филчев, дмн

ЧЛЕНОВЕ НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ЕКИП:

- Гл.ас. Жанина Стамова Павлова, Катедра “Протетична дентална медицина”
- Ст.ас. Тодор Цонков Узунов, Катедра “Протетична дентална медицина”

БАЗОВА ОРГАНИЗАЦИЯ: МУ-София, Факултет по Дентална Медицина, Катедра “Протетична дентална медицина”

РЕЗУЛТАТИ:

Създадена е удобна и лесна за използване компютърна програма **VirtualLab**, която подпомага денталния екип при изработването на цели протези. За разработване на компютърната програма са създадени триизмерни модели на горни и долни зъби с помощта на софтуерния продукт 3d MAX. Осигурена е възможност за интегриране на цифрова снимка на пациента в анфас към интерфейса на програмата. Разработена е база данни, съдържаща различни варианти на нареждане на фронталните зъби. Създаденият софтуерен продукт позволява на лекаря по дентална медицина да предложи на пациента възможността да избере подходяща големина, форма и цвят на изкуствените зъби. От въведените варианти на нареждане на фронтални зъби се избира подходящ и се адаптира към въведената цифрова снимка на пациента. След това е възможно прецизно манипулиране на всеки зъб в трите равнини. Завършеният и одобрен от пациента вариант се архивира с неговите лични данни и се изпраща към зъботехническата лаборатория. Компютърната

програмата представлява високотехнологичен инструмент, който може да послужи на лекаря по дентална медицина да постигне по-добър лечебен резултат. Тя директно подпомага пациента в избора на изкуствени зъби и вид на нареждане. Пряко го ангажира в процеса на естетическо оформяне на протезната конструкция, което води до по-голяма удовлетвореност от лечението и скъсяване на адаптационния период. Прегледният визуален запис и възможностите за on line комуникация улесняват работата със зъботехническата лаборатория.

НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ И ПРОЯВИ:

- Uzunov, T. Tz., J. Pavlova, A. Filtchev, B. Apostolov. Computer program for frontal teeth arrangement in total dentures. The 15-th Congress of the BaSS 2010, Thessaloniki, Greece. 22-25 April, 2010, page 250-251.
- Научната разработка ще бъде представена чрез постер на Sofia Dental Meeting - 29.09. – 2.10. 2010 г.

Научният отчет е приет с **ВИСОКА** оценка по скалата на СМН.

МЕДИКО-СОЦИАЛНА ОБЛАСТ**Договор № 10/2008 г. Разработване и приложение на метода на сравняване чрез “златен стандарт” (бенчмаркинг) в болничния мениджмънт****ВОДЕЩ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ:** Доц. Петко Ненков Салчев, дм**ЧЛЕНОВЕ НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ЕКИП:**

- Ст.ас. Тодор Георгиев Кундурджиев, КСМЗМ,
- Ас. Николай Миленов Христов, КСМЗМ
- Ст.ас. Пешка Ангелова Пешева, КСМЗМ

БАЗОВА ОРГАНИЗАЦИЯ: Катедра по социална медицина и здравен мениджмънт, МФ, МУ-София**РЕЗУЛТАТИ:**

Целта на проекта бе разработването на методика и създаването на индекс за сравняване и оценка на болниците (Болничен Бенчмарк Индекс - ББИ). Извършен бе мета-анализ на избрана литература върху болничния мениджмънт. Проведено бе национално проучване /чрез анкетен метод/ на болничните структури на територията на Р България, независимо от техния статут и собственост. Проучването бе проведено с подкрепата на МЗ и НЗОК. От НЗОК ни бяха предоставени данни за дейността и резултатите на болничните лечебни заведения за период 2006, 2007 и 2008 г. Проведени бяха проучвания сред началници на отделения и клиники; лекари и сестри; пациенти и директори на болници. Цел на проучването «Организационна стабилност и мотивация на персонала» сред лекари и сестри, бе да се установи мотивацията и стабилността на организацията и да се разработи „Индекс на стабилността ® на организацията (болницата)” – общо за страната и по региони. Цел на проучването на мнението на пациентите бе да се установи удовлетвореността им и разработи „Индекс на удовлетвореността” – общо за страната и по региони. При разработването на ББИ лечебните заведения бяха сравнявани в следните клъстър: многопрофилни болници, специализирани болници, диспансери и специализирани болници за рехабилитация. Създадените в хода на проекта въпросници и методики са приложими за експертни оценки в цялата национална система на здравеопазване.

Във връзка с проекта предстои създаването на Интернет страница, която да създаде възможности за по-голяма информираност на пациентите и ръководствата на лечебните заведения.

НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ И ПРОЯВИ:

- Грива Хр, Т Кундуржиев, Р Коларова. Използване на клъстерен анализ за групиране на общинските многопрофилни болници за активно лечение. Социална медицина 2009, **1**: (Под печат).
- Салчев П. Бенчмаркинг и Data Envelopment Analysis – възможни подходи за независима външна оценка на болниците. Социална медицина и здравен мениджмънт 1, 2008, №2, 34-52.
- Салчев П. Болничен бенчмарк индекс. Социална медицина и здравен мениджмънт 2, 2008, №3, 39-53.
- Салчев П. Възможни подходи при сравняването (бенчмаркинг) на доброволните здравно-осигурителни фондове в България. Социална медицина и здравен мениджмънт 2, 2008, №4, 33-52.
- Христов Н, П Салчев. Ефективност в здравеопазването и DEA. Социална медицина и здравен мениджмънт 2, 2008, №4, 52-63.
- Пешева П. Аспекти на медицината базирана на доказателства. Социална медицина и здравен мениджмънт 1, 2008, №2, 24-35.
- Салчев ПН, Л Георгиева Принципи и практики в здравното и пенсионно осигуряване. София 2008, изд. Оптима-НМН, 191 стр.
- Сравняват болниците в България по данни от медици и пациенти. Интервю на П. Салчев за Zdrave.net от 18.03.2009 (Приложение № 11)
<http://www.zdrave.net/Portal/News/Default.aspx?evntid=G7vLXt3gga8%3d>
- Всеки трети плаща за хапчета в болница. Материал на П. Салчев във в-к Стандарт, За Здравото от 26.02.2009 (Приложение № 12).
- Салчев ПН. Предизвикателства пред българската болница в светлината на новата здравна политика на правителството. Семинар „Новата здравна политика – нови предизвикателства пред българската болница”. Проведен в София, България на 06.06.2008.
- Салчев ПН. Бенчмаркинг и Data Envelopment Analysis – възможни подходи за независима външна оценка на ефективността на болниците. Семинар „Новата здравна политика – нови предизвикателства пред българската болница”. Проведен в София, България на 06.06.2008.
- Салчев ПН, Л Георгиева. Принципи, практики и модели на здравното и пенсионното осигуряване. Семинар „Предизвикателства пред бизнеса в здравното и пенсионното осигуряване в условията на новите политики в България и ЕС”. Проведен в София, България на 29.10.2008.
- Христов НМ. Семинар „Българското здравеопазване – история, реформи и предизвикателства”. Проведен в Токио, Япония на 11.07.2008.

Научният отчет е приет с **ВИСОКА** оценка по скалата на СМН.

Договор № 49/2009 г. Изработване на стандартни планове за сестрински грижи

ВОДЕЩ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ: доц. Галина Стамова Чанева, дм

ЧЛЕНОВЕ НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ЕКИП:

- Доц. Иванка Костова Стамболова, дм, Катедра „Здравни грижи”, ФОЗ

- Мария Иванова Димитрова, Катедра „Здравни грижи”, ФОЗ
- Пепа Рашкова Бикова-Иванова, Катедра „Здравни грижи”, ФОЗ

БАЗОВА ОРГАНИЗАЦИЯ: Катедра „Здравни грижи”, ФОЗ, МУ-София
РЕЗУЛТАТИ:

Проведохме наблюдение на 591 пациенти от пет университетски болници в София – УМБАЛ „Александровска”, ВМА – София, МБАЛСМ „Пирогов”, МИ на МВР, УМБАЛ „Св. Анна” – София. Събрана беше информация за базовите потребности от грижи за пациентите чрез карта, съдържаща описание на отклоненията и нарушенията по отношение на дишане, сърдечна-дейност, температура, отделене, хранене, движение, хигиена, комуникации и други.

Получените резултати показват, че пациентите, които нямат отклонения в дишането, храненето и двигателната активност са по-малко от половината. Пациентите, на които се провежда кислородотерапия са 9,81%, а пушачите са 17,59%. Парентерално хранене се провежда на 4,23% от изследваните пациенти, а 16,41% са на диетично хранене. Без отклонения в отделянето са също около половината от изследваните пациенти, като 10,99% от тях са с уретрален катетър. Пациентите във фебрилно състояние са 8,46%. Ограничена двигателна активност се наблюдава при 8,62% от пациентите в изследваните болници. Събраната информация относно отклоненията и нарушенията в състоянието на пациентите ни позволи да разработим стандартни планове за грижи, които разделихме в три групи: сестрински грижи при соматични заболявания, сестрински грижи при хирургични заболявания и специални сестрински грижи. Стандартните планове за грижи са насочени не само към базовите потребности на пациентите, но и при борба с болката, комуникации, психо-емоционална подкрепа и др. Планове за сестрински грижи се използват широко в професионалната практика на медицинските сестри от ЕО и осигуряват качеството и сигурността на пациента и професионалиста при осъществяването им. Плановете за грижи са структурирани в три направления: отклонения и нарушения; дейности и сестрински грижи и очаквани резултати. Считаме, че професионалната практика на медицинските сестри, включваща стандартните планове за грижи, ще им позволи да извършват грижи, основаващи се на индивидуалните потребности на пациента и ще гарантира безопасността и правата на българския пациент.

Научният отчет е приет с **ВИСОКА** оценка по скалата на СМН.

Договор № 36/2009 г. Актуализиране с изчерпателни данни за 2007 – 2008 г. на Националния регистър на професионалната заболяемост. Проучване на трудово-медицинските характеристики на професионално-болните в Р България

ВОДЕЩ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ: Проф.Невена Костова Цачева–Христова, дм

ЧЛЕНОВЕ НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ЕКИП:

- Доц. Каролина Любомирова, дм, Катедра „Трудова медицина”
- Ас. София Георгиева, ФОЗ, Катедра „Трудова медицина”
- Ас. Янка Проданова, Катедра „Трудова медицина”
- Д-р Албена Въткова–Костанте, докторант, Катедра „Трудова медицина”
- Доц. Емил Воденичаров, дм, Катедра „Хигиена, медицинска екология и хранене”
- Ас. Мая Ляпин, Катедра „Хигиена, медицинска екология и хранене”
- Ас. Мария Николова, Катедра „Хигиена, медицинска екология и хранене”
- Ас. Габриела Жекова, Катедра „Хигиена, медицинска екология и хранене”
- Гл.ас. Милена Янчева–Стойчева, дм, Катедра “Социална медицина и здравен Мениджмънт”

БАЗОВА ОРГАНИЗАЦИЯ: ФОЗ, Катедра „Трудова Медицина”

РЕЗУЛТАТИ:

Този проект актуализира Националния Регистър на професионалната заболяемост /2000-2006/ с изчерпателни данни за цялата страна за 2007-2008г., с научен инструментариум, съвместим с Европейската статистика на професионалните болести /EODS/ при Дирекция F5, „Социална статистика и информационно общество” - ЕВРОСТАТ.

В научно - теоретичен план се постигна:

- въвеждане на персонална, интегрална методология, алгоритъм и показатели за оценка вкл. на приемливия професионален риск – важни за здравната система, работодателите и регулаторните институции;
- утвърждаването на нова интегрална област в Трудовата медицина „Оценка на здравния риск, трудоспособността и условията на труд” за качествено обучение и с цел устойчиво възпроизводство на работната сила;
- научен инструментариум, съизмерим с европейските и на СЗО критерии за здраве и безопасност при работа, и възможен модел, приложим при бъдещи национални и международни проекти.

В научно – приложен план:

- изчерпателна информация за регистрираните 1222 професионално - болни за 2007 – 2008;
- характеристика на условията на труд, водещи до възникването и усложненията на професионални и други увреждания, разпространените - костномускулни заболявания, слухови и вибрационни, и белодробните болести;
- Сравнимост на данните за професионалното здраве при въвеждане методологията и присъединяване на ФОЗ и МУ София към работната група за Европейско проучване на свързаните с труда травми и здравни проблеми за 2009 -2013.

НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ И ПРОЯВИ:

- Въткова АК. Стратегия за здраве и безопасност при работа в ЕС, Здравна политика и мениджмънт, 2009, 9, 1, 76-80.
- Въткова - Костанте АК. Анализ на здравното състояние и на заболяемостта с временна нетрудоспособност при учители в ромски училища, Scripta periodica, 2009, 12, 21-29
- Илиева ДА, СГ Евстатијева. Психосоциални аспекти в ергономията, Здравна политика и мениджмънт, 2009, 9, 5, 32-36.
- Илиева Д, С Евстатијева, ЯП Проданова. Въвеждане на изискванията на Европейското законодателство при осигуряване на безопасност и здраве при работа в РБългария. Специални директиви при рисковете, свързани с експозиция на физични фактори и химични агенти, Здравна политика и мениджмънт, 2010, 10, 3, 63-69.
- Цачева Н, Ю Баличев, А Узунова. Анализ на заболяемостта с временна неработоспособност на учители от ромски училища, Социална медицина и здравен мениджмънт, 2008, 4, 4 7-15.
- Цачева НК, МГ Янчева, РИв Николова. Епидемиология на професионалните болести в Р.България, Здравна политика и мениджмънт, 2010, 10, 4 /под печат/
- Цачева НК, РИв Николова. Европейски измерения на трудовата медицина Здравна политика и мениджмънт, 2010, 10, 4 /под печат/
- Nikolova RИv, NK Tzacheva. Regulating mechanisms and cardiovascular response pattern in mental and static workload - Part I, Comptes rendus de l'Academie Bulgare des Sciences, 2010, 63, 8 (in press)
- .Nikolova RИv, NK Tzacheva. Functional significance of autonomic control for genesis of diseases associated with dysfunction of the Autonomic Nervous System - Part II, Compt Rend Bulg Acad Sci, 2010, 63, 9 (in press)
- Nikolova R, EV Vodenitcharov, NK Tzacheva. Physiological mechanisms controlling cardiovascular responses to muscular static load. Acta Medica Bulgarica, 2010, 1, (in press);
- Tzacheva NK, VV Borisov. Necessity and approaches for university education in occupational health. Aspects of Public health and health Care Policies in Greece and Bulgaria, Papazissis publishers, Athens, 2009, 87-94.

- Цачева НК. „Епидемиология на професионалните болести“, “Хигиена - Трудова медицина”, С, КАМЕЯ, 2010 /под печат/
- Динкова ИК, НК Цачева. Оценка на риска и здравния статус при работещи в манганово находище. Епидемиология на професионалните хронични оттавания, 2010, С, /под печат/
- А Въткова–Костанте. “ Проучване на здравето състояние на професионално болните в страната /методика, експертиза, трудовомедицински проблеми/”, доктор по медицина, С, 2009.
- Tzacheva NK, MG Yancheva, AK Vatkova. EPIDEMIOLOGY OF THE OCCUPATIONAL DISEASES IN BULGARIA, Conference “Public health and health Care in Greece and Bulgaria” The Challenge of cross – border Collaboration, 8-10.05.2009, Alexandroupolis, p. 98.
- Lyubomirova KD. HEALTH RISK MANAGEMENT AT OCCUPATIONAL EXPOSURE TO CARBON DISULFIDE , Conference “Public health and health Care in Greece and Bulgaria” The Challenge of cross – border Collaboration, 8-10.05.2009, Alexandroupolis, p.87.
- Lyubomirova KD, T Popov. Health risk prevention at occupational exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons, Medical management of Chemical and Biological Casualties, 27-28. 04.2009, VMA, SOFIA.

Научният отчет е приет с **ОТЛИЧНА** оценка по скалата на СМН.

Договор № 62/2009 г. Качество на живот на пациенти с мозъчен инсулт

ВОДЕЦ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ: Гл.ас. Кристина Христова Попова, дм

ЧЛЕНОВЕ НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ЕКИП:

- Проф. Сашка Руменова Попова, дм,
- Доц. Колечка Веселинова Шопова, дм,
- Гл.ас. Нели Петрова, гл.асистент

БАЗОВА ОРГАНИЗАЦИЯ: Факултет по обществено здраве, МУ-София, Катедра „Медицинска етика и право“

РЕЗУЛТАТИ:

Мозъчният инсулт е цереброваскуларна болест с важен принос за тежестта на смъртността и заболяемостта у нас и е една от най-важните причини за продължителна инвалидност. Целта на изследването е да идентифицира основни клинични и организационни проблеми при пациентите с мозъчен инсулт и качеството на техния живот. Данните от изследването показват, че през последните три години едва 0.04-0.08% от пациентите с инсулт в страната и 0.1-0.25% от тези в София са лекувани с модерното ефективно тромболитично лечение в първите три часа след настъпване на симптомите на инсулта. Тези данни са несравними със стандартите за лечение в европейските страни. Проведено е клинично-епидемиологично проучване и оценка на качеството на живот на пациенти една година след преживян мозъчен инсулт. Представени са резултати за преживяемостта след инсулт за

период от една година и се оценяват рисковите фактори. Използва се Кокс регресионен анализ за оценка на релативния риск по пол, степен на скалата на NIHSS, продължителност на хипертонията и диабета в години. Аргументира се необходимостта от подобряване на качеството на лечението и здравните грижи за пациентите с остър мозъчен инсулт. Предлага се алгоритъм на поведение за диагностика, лечение и превенция на мозъчния инсулт, който отчита спецификата на организационните и клинични измервания на здравеопазната практика у нас и може да послужи като база за по-нататъшни проучвания. Фокус на изследването е участието на пациентите в мениджмънта на инсулта. Приложената стратегия включва центриран върху пациента подход, който се разглежда като интегрална част от първичните грижи за пациентите и включва: самодиагностика, самоуправление, самолечение и самонаблюдение. Разработва се и се предлага ръководство за обучение на пациентите за селфмениджмънт. Целта на ръководството е да подготви пациентите за ангажираност с клиничния мениджмънт, да подкрепи тяхната роля и справяне с негативните емоции, такива като страх и депресивни преживявания чрез предлагане на знания, умения и увереност за справяне с проблемите, свързани с болестта. С оглед да се преодолее фрагментацията и клиничната неефективност, изследването акцентира на потребността от нови терапевтични подходи, и особено от интеграция и координация на първичната и болничната помощ.

НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ И ПРОЯВИ:

- Попова К. Първична профилактика на исхемичните инсулти Сб. Доклади от международна конференция „Подготовка, професионална реализация и социален статус на социалния работник” на Софийския университет на 7-8 ноември 2008 София, Университетско изд. 2009 г., 501-505.
- Попова К. Интегративният терапевтичен подход – ключов фактор за подобряване качеството на живот при пациенти с мозъчен инсулт. Здравна политика и мениджмънт, 2010, том 10, бр. 2, 60-64.
- Попова К. Клиничен мениджмънт на мозъчно-съдовата болест. Здравна политика и мениджмънт, 2010, том 10, бр. 3, 48-53.
- Попова К. Анализ и оценка на преживяемостта след остър мозъчен инсулт. Социална медицина, 2010, бр. 1, 13-15.
- Popova K. Recent Trends in the Management of Stroke: Evidence of Effectiveness, in Aspects of Public Health Care Policies in Greece and Bulgaria. (J. Hristov and J. Kyriopoulos ed.), Papazissis Publishers, Athens, Greece, 2009, 235-244.

Научният отчет е приет с **ВИСОКА** оценка по скалата на СМН.

Договор № 34/2009 г. Ролята на лекарствената форма за подобряване на съгласието на пациента с назначената му лекарствена терапия – комплайънс

ВОДЕЩ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ: Доц. Валентина Боянова Петкова, дф
ЧЛЕНОВЕ НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ЕКИП:

- Гл.ас. Милен Венциславов Димитров
- Маг.фарм. специалист Антоанета Антонова Антонова
- Ас. Станислава Братованова Йорданова
- дипломант Антония Димитрова Сербезова

БАЗОВА ОРГАНИЗАЦИЯ: Катедра „Организация и икономика на фармацията”, Фармацевтичен факултет, МУ-София

РЕЗУЛТАТИ:

Увеличаващият се брой на хронично-болните пациенти, които изискват ефективна лекарствена терапия води до нарастване на консумацията на лекарствени продукти. В същността на рационалната лекарствена терапия стои прилагането на лекарства без вреда за пациента. Но не трябва да се забравя, че успехът на терапията се състои и в осигуряване на съгласие от страна на пациента за правилно спазване на предписаното му лечение. Ето защо проучването се насочи към изследване на ролята на лекарствените форми с изменено освобождаване за успешното протичане на лечението. Резултатите от проведената пряка анкета с представителна извадка от 977 пациенти, страдащи от сърдечносъдови заболявания, диабет и хронична болка в аптечни условия показва положителната роля на лекарствените форми с модифицирано освобождаване за мениджмънта на тяхното заболяване. От друга страна технологичното охарактеризиране на профила на освобождаване на най-често предписваните и отпускани лекарствени продукти при лечение на тези заболявания демонстрира възможността за внедряване на лекарствени форми с модифицирано освобождаване, тъй като за повечето хронични заболявания такива форми не са въведени в практиката. Резултатите от проучването показват, че в България е възможно реализирането на лекарствени форми с модифицирано освобождаване, които биха подобрили комплайънса, биха довели до предотвратяване на НЛР, лекарство-свързани проблеми, неправилно дозиране, липса на подходяща информация и др.

НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ И ПРОЯВИ:

- Petkova V. Education of diabetic patients on insulin therapy in community pharmacies, full text proceedings of the 14th Panhellenic Pharmaceutical Congress, Athens, 2009, European Journal of Drug Metabolism and pharmacokinetics, Vol. 34, 2009, 33. /available on CD-ROM/;
- Petkova V, Dimitrov M. Compliance and drug forms - is there any interference?, full text proceedings of the 14th Panhellenic Pharmaceutical Congress, Athens, 2009, European Journal of Drug Metabolism and pharmacokinetics, Vol. 34, 2009, 78. /available on CD-ROM/;

- Petkova V, Ibrahim A, Georgiev St. Self-treatment pharmacist's responsibility or pure marketing?, full text proceedings of the 14th Panhellenic Pharmaceutical Congress, Athens, 2009, European Journal of Drug Metabolism and pharmacokinetics, Vol. 34, 2009, 33. /available on CD-ROM/;
- Petkova VB. Education for arthritis patients: a community pharmacy based pilot project. Pharmacy Practice, 2009,7(2):88-93
- V Petkova. Insulin treatment or diet? Which is more beneficial for pregnant women with gestational diabetes? 5th International Symposium on Diabetes and Pregnancy, March 26 - 28, 2009, Sorrento, Italy, p.51
- V Petkova, M Dimitrov. Diabetes and eye complications – what can be done by pharmacists? ISPO The 8th International Symposium on Ocular Pharmacology and Therapeutics, December 3-6, 2009, Rome, Italy, p. 142

Научният отчет е приет с **ОТЛИЧНА** оценка по скалата на СМН.

КОНКУРС

„МЛАД ИЗСЛЕДОВАТЕЛ 2008” И „МЛАД ИЗСЛЕДОВАТЕЛ 2009”

МЕДИКО-БИОЛОГИЧНА ОБЛАСТ

Договор № 8-Д/2008 г. Въвеждане на нов метод на базата на мултиплексна хибридизация и последваща амплификация (MLPA) за откриване на големи делеции/дупликации в гени на X-хромозомата (MECP2, CDKL5, ARX, NTNG1), мутации в които водят до различни форми на X-свързано умствено изоставане

НАУЧНО НАПРАВЛЕНИЕ: Молекулярна биология и генетика

ВОДЕЩ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ (ДОКТОРАНТ): Тихомир Първанов Тодоров
зачислен за редовен докторант със Заповед на Ректора № Р-230/26.03.2007 г.

НАУЧЕН РЪКОВОДИТЕЛ: Проф. Ваньо Иванов Митев, дбн

БАЗОВА ОРГАНИЗАЦИЯ ЗА ИЗПЪЛНЕНИЕ НА ПРОЕКТА

Медицински Факултет, Катедра по Медицинска Химия и Биохимия,
Лаборатория по Клетъчна Сигнализация, ул. Здраве 2, София 1431,

РЕЗУЛТАТИ:

С работата по настоящия проект беше въведен за рутинно изпълнение MLPA анализ за откриване на големи делеции/дупликации в гени, разположени на X-хромозомата. Нашите резултати от приложението на MLPA анализа при конкретната група пациенти показаха, че големи делеции/дупликации са рядка генетична находка (3%). Теоритично се очакваха 5% - 10%. Възможно е niskият процент да се дължи на малката група изследвани пациенти. Освен това MLPA анализът не позволява откриването на други по-малки делеции, като например откритата от нас делеция на 44 базови двойки не беше детектирана в MLPA профила на пациента. От друга страна, точковите мутации се оказаха доста честа находка при пациенти с класически Rett синдром - 29.4%. Този резултат надвишава значително публикуваните данни, където генетично се изясняват едва 10-15% от случаите. Това показва, че нашите пациенти са много добре клинично изяснени и правилно подобрани.

С настоящето изследване беше постигнато подобряване на генетичната диагностика на различни форми X-свързано умствено изоставане, като са разработени за диагностично приложение както методи за търсене на големи делеции и дупликации, така и методи за търсене на точкови мутации.

Съществено беше увеличен процентът на генетично изяснените форми X-свързано умствено изоставане (6/31=19.4%), което има отношение към планиране на здраво поколение в засегнатите семейства.

НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ И ПРОЯВИ:

- Todorov T, A Todorova et al., Molecular diagnostics of mental retardations in Bulgaria. Manuscript in preparation

- Todorova A, T Todorov, R Tincheva, D Avdjieva, I Boneva, V Mitev. Rett syndrome in two years old girl with Xp deletion – case report, ESHG Conference, May 31 - June 3, 2008, Barcelona, Spain, Eur J Hum Genet, 2008, 16 (suppl 2) P01,108.
- Todorov T, A Todorova, R Tincheva, D Avdjieva, V Mitev. Molecular diagnostics of mental retardations in Bulgarian patients, 8th Balkan Meeting of Human Genetics, Cavtat-Dubrovnik, Croatia, May 14-17, 2009, Paediatrics Croatica, 2009, 53 (suppl 2) MBB-58, 78.
- Todorov T, A Todorova, R Tincheva, D Avdjieva, V Mitev. MECP2 mutations in Bulgarian Rett syndrome patients, ESHG Conference, May 23 - 26, 2009, Vienna, Austria, Eur J Hum Genet, 2009, 17 (suppl 2) 97, P02,190.

Научният отчет е приет със следните оценки по скалата на СМН: **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.

Договор № 24-Д/2008 г. Скрининг за точкови мутации в гена за коагулационен фактор VIII при български пациенти с хемофилия А

НАУЧНО НАПРАВЛЕНИЕ: Молекулярна биология и генетика
ВОДЕЩ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ (ДОКТОРАНТ): Венцеслав Руменов Атанасов
 зачислен за редовен докторант със Заповед на Ректора № Р-232/26.03.2007 г.

НАУЧЕН РЪКОВОДИТЕЛ: Проф. д-р Иво Маринов Кременски, дмн

БАЗОВА ОРГАНИЗАЦИЯ ЗА ИЗПЪЛНЕНИЕ НА ПРОЕКТА
 Национална генетична лаборатория и ЦММ при Медицински факултет

РЕЗУЛТАТИ:

В етапа на преданалитична обработка беше изолирана ДНК и подложена на качествен и количествен анализ. Бяха оптимизирани условията за амплификация на екзоните на F8 – гена посредством градиентна по температура ПВР, при което беше установена средна оптимална температура – 57 °С в етапа на хибридизация на праймерите върху матричната верига. Беше въведен секвенционен анализ и бяха оптимизирани условията му за протичане. Открихме нова нуклеотидна инсерция, която не е описана в литературата. Тя представлява инсерция на аденин на 391 позиция в екзон 10 на F8 –гена (**insA391**). Тя вероятно е причина за проява на болестта в лека форма, понеже се локализира в сплайс-място. За доказване ролята на новооткритата инсерция при патогенезата на болестта в момента се провеждат проучвания.

Научният отчет е приет със следните оценки по скалата на СМН: **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.

Договор № 3-Д/2008 г. Разработване на високочувствителен аналитичен метод за определяне на биотиоли в биологични течности

НАУЧНО НАПРАВЛЕНИЕ: Биохимия. Метаболизъм.

ВОДЕЩ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ (ДОКТОРАНТ): Бистра Росенова Бенкова зачислен за редовен докторант със Заповед на Ректора № Р-230/02.03.2006 г.

НАУЧЕН РЪКОВОДИТЕЛ: Проф. Ваньо Иванов Митев, дбн
БАЗОВА ОРГАНИЗАЦИЯ ЗА ИЗПЪЛНЕНИЕ НА ПРОЕКТА
Медицински факултет Катедра „Медицинска химия и биохимия”

РЕЗУЛТАТИ:

В настоящата научноизследователска работа бе синтезиран нов специфичен за тиолови съединения, ефективен дериватизиращ реагент - N-(2-акридонил)-малеимид, изследвани бяха неговите свойства както и приложимостта му за количествено определяне на тиоли. Предимство на новия реагент е, че той притежава много ниска интензивност на флуоресценцията, а неговите тиолови деривати показват висока флуоресценция и висок квантов добив; реагира изключително бързо с тиолови групи при меки реакционни условия. Разработен бе високо-ефективен течено-хроматографски метод, базиран на използването на N-(2-акридонил)-малеимид като дериватизиращ реагент за определяне на общото съдържание, ниско-молекулните дисулфиди и редуцираните форми на хомоцистеин, цистеин и глутатион. Методът е линеен в концентрационния интервал 0.5-25 μM за хомоцистеин и глутатион и в интервала 0.5-200 μM за цистеин. Границата на детектиране за хомоцистеин, цистеин и глутатион са съответно 1.2 pmol , 1.4 pmol и 2.0 pmol при инжектирано количество в хроматографската система от 20 μl . Представеният метод е бърз, лесен за изпълнение, високочувствителен и точен. Той позволява да бъдат измервани много ниски нива на тиоловите компоненти. Методът бе успешно приложен за количествено определяне на тиоли в плазмени проби.

НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ:

- Benkova BR et al Determination of plasma aminothiols by high performance liquid chromatography after precolumn derivatization with N-(2-acridonyl)maleimide, J. Chrom. B, 870, 2008, 103-108.
- Todorova A et al Hyperhomocysteinemia in Patients with Parkinson's Disease Is it only the Levodopa treatment to blame? Movement disorder In Press

Научният отчет е приет със следните оценки по скалата на СМН: **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.

Договор № 15-Д/2008 г. Комбиниран експресионен анализ на гени, свързани с неоангиогенезата, при недребноклетъчен белодробен карцином

НАУЧНО НАПРАВЛЕНИЕ: Рак: биология, епидемиология, терапия

ВОДЕЩ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ (ДОКТОРАНТ): Светлана Николова Методиева
Зачислен за редовен докторант със заповед на ректора №Р-143/27.02.2007, 08.02.2007 г.

НАУЧЕН РЪКОВОДИТЕЛ: Проф. д-р Драга Иванова Тончева, дбн

БАЗОВА ОРГАНИЗАЦИЯ ЗА ИЗПЪЛНЕНИЕ НА ПРОЕКТА: Катедра по медицинска генетика, Медицински Факултет

РЕЗУЛТАТИ:

Ангиогенезата играе важна роля при туморния растеж и метастазирание и включва различни сигнални пътища. Индуцирането на ангиогенни молекули е ранно събитие в развитието на туморите. Ние си поставихме за цел провеждането на комбиниран експресионен анализ на гени, асоциирани с неоангиогенезата, при недребноклетъчни белодробни карциноми чрез прилагане на високо чувствителен PCR Array метод. Беше изолирана тотална РНК от 16 NSCLCs и 8 периферно разположени нетуморни проби. PCR Array, съдържащ 84 ключови за неоангиогенезата гени, беше използван за анализ на генната експресия. PCR Array анализът разкри гени с понижена експресия при туморните проби от двата хистологични типа – аденокарциноми и плоскоклетъчни карциноми. От тези гени експресията на IL6, FIGF, COL4A3 беше значително понижена при повече от половината анализирани проби. Важно е да се отбележи понижената експресия на NOTCH4 и при двете хистологични типа тумори. Като правило броят на гените с понижена експресия беше значително надвишава гените с повишена експресия при анализираниите от нас проби. Ние установихме повишена експресия на MDK при AC хистологичния тип, докато MMP9 е с повишена експресия при SCC групата. Вследствие това изследване получихме важна информация относно експресионните профили на гени с роля при ангиогенезата при 2 хистологични типа NSCLC. Увеличаването на броя пациенти, включени в изследването може да даде по-прецизна информация

относно ролята на отделни или набор от гени с променена експресия в туморната ангиогенеза.

НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ И ПРОЯВИ:

- Metodieva SN, DN Nikolova, RV Cherneva, II Dimova, DB Petrov, DI Tocheva. Expression profiling of genes involved in angiogenesis in early-stage non-small cell lung cancer (в процес на довършване и предстои да се даде за публикуване).
- Metodieva SN et al. Angiogenesis-related gene expression of early-stage adenocarcinoma and squamous cell carcinoma of the lung. Bulgarian-Japanese Symposium "Genomics and Proteomics in Personalized Medicine", Sofia, Bulgaria, March 19-20, 2009, pp 45-46.
- Georgiev O, SN Metodieva et al. Gene expression profiling of genes involved in apoptosis in cases of adeno and squamous cell carcinoma of the lung. Bulgarian-Japanese Symposium "Genomics and Proteomics in Personalized Medicine", Sofia, Bulgaria, March 19-20, 2009, pp 46.
- Metodieva SN et al. Molecular changes associated with two different pathways in non-small cell lung cancer. 8th Balkan Meeting on Human Genetics, Cavtat-Dubrovnik, Croatia, May 14-17, 2009, pp 117.

Научният отчет е приет със следните оценки по скалата на СМН: **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.

Договор № 9-Д/2008 г. Молекулярно типирание с пулсова електрофореза – pulse field gel electrophoresis (PFGE) на пеницилин нечувствителни и макролид резистентни клинични изолати на Streptococcus pneumoniae

НАУЧНО НАПРАВЛЕНИЕ: Инфекции. Микробиология

ВОДЕЩ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ (ДОКТОРАНТ) Александра Сашова
Александрова

Зачислен за редовен докторант със заповед на ректора №.Р.272 /23.03.2006 г.

НАУЧЕН РЪКОВОДИТЕЛ: Доц. Лена Петрова Сечанова, дм

БАЗОВА ОРГАНИЗАЦИЯ ЗА ИЗПЪЛНЕНИЕ НА ПРОЕКТА: Факултет
Медицински, Катедра Микробиология, 1431 София, ул. Здраве 2

РЕЗУЛТАТИ:

За 2006-2009 бяха събрани общо 438 клинични шама Streptococcus pneumoniae от четири университетски болници в България. 170 шама (38.81%) от всички 438 тествани S. pneumoniae бяха еритромицин-резистентни (ERSP). Най- широко разпространение на ERSP бе наблюдавано при пациенти под 18 години (71.68%). Резултатите от конвенционалния PCR показаха присъствие

на erm(B) ген сред 61.76% от щамовете, на mef(E) ген сред 32.94%, а 9 щама (5.3 %) притежаваха едновременно erm(B)+mef (E) гени. Ефлукс механизмът на макролидна резистентност, който беше преобладаващ в България преди (Сечанова и др., J Chemother, 2007), отстъпи място на широко застъпения сега MLS_B фенотип и генотип, свързан с модификация на мишената: макролидната резистентност кодирана от erm (B) ген беше 30% през 2000г., нарастваща до 43% през 2005г. до 62% през 2009 г. Фенотипната характеристика на ERSР с тройно-дисковия метод (Montanari, M et all. 2003, J Clin Microbiol, 41 (1) 428-431) напълно потвърди генотипа: 114 щама бяха с MLS_B фенотип (67.05%, вкл. 9-те щама носещи едновременно erm (B)+mef (E) гени) и 56 бяха с М фенотип (32.95%). Анализите от серотипирането показаха по-високо разпространение на серотипове 6В, 19F и 19А сред пневмококите с erm (B) ген. Серотип 14 бе преобладаващ сред щамовете с mef (A) ген. Пет основни клона резистентни пневмококи бяха разкрити в настоящето проучване след молекулярно типизиране с PFGE - 19А, 19F, 6А, 6В и 14. Преобладаващ сред ERSР щамовете бе клон 19F - (39.17%), следван от клон 6В - (21.67%) и клон 14 - (18.33%). Клон В3-19 F (25.24%) бе най-широко застъпен сред 103 пеницилин- нечувствителни щама, а клонове А2 - 6А(1.94%) и С1 -14 (0.97%) се срещаха най-рядко. Контролирането на разпространението на основните клонове резистентни пневмококи чрез PFGE фингърпринтинг е един от най-добрите мониториращи методи.

НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ И ПРОЯВИ:

- Alexandrova, A, L Setchanova et al. MLS_B genotype - predominant molecular genetic mechanism among erythromycin-resistant Streptococcus pneumoniae for the period: 2006 - 2008 – Journal of IMAV. Issue 2009, book 1, part Medicine (под печат)
- Сечанова Л, А Александрова, И Хайдушка и др. Очакван ефект на конюгираните Streptococcus pneumoniae ваксини за превенция на пневмококовите инфекции сред децата в България. Практическа педиатрия. 2009; 3: 3-6
- Alexandrova A, L Setchanova et al. MLS_B genotype is predominant molecular genetic mechanism among erythromycin-resistant Streptococcus pneumoniae for the period: 2006 – 2008. XIX международна асамблея на ИМАБ – Инфекции и Ракови заболявания, Варна 07.05 -10.05. 2008, Online Journal of IMAV (под печат)

Научният отчет е приет със следните оценки по скалата на СМН: **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.

Договор № 16-Д/2008 г. Биологично-водено фитохимично проучване на вида *Chenopodium foliosum* Aschers.(Chenopodiaceae). Изолиране и идентифициране на компоненти с антиоксидантна (радикал-свързваща) активност

ВОДЕЩ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ: Златина Красиминова Коканова-Недялкова

БАЗОВА ОРГАНИЗАЦИЯ: Фармацевтичен факултет, Катедра „Фармакогнозия и ботаника“

РЕЗУЛТАТИ:

Открити са шест нови находища на *Chenopodium foliosum* Aschers. - по пътя между Беглика и Доспат, Широка лъка, по пътя между Сърница и Велинград и около хижите „Изгрев“, „Скални мостове“ и „Персенк“. Направена е пълна литературна справка за видовете от род *Chenopodium* по отношение на химичен състав, фармакология и етнофармакология от 1967 до 2008 г. включително. Като база данни са използвани Chemical Abstracts и PubMed. Въз основа на тези данни е написана и приета за печат обзорна статия. От *Chenopodium foliosum* Aschers са изолирани 6 вещества Cf-01, Cf-02, Cf-03, Cf-04, Cf-05 и Cf-06 и предстои тяхното идентифициране. От тях Cf-01, Cf-02, Cf-05 и Cf-06 притежават антиоксидантна активност, като най-силно изразена тя е при Cf-01.

НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ:

- Kokanova-Nedialkova Z, PT Nedialkov, SD Nikolov. The Genus *Chenopodium*: Phytochemistry, Pharmacology and Ethnopharmacology. Phcog Rev. Vol. 3 Issue 6, 1-27, 2010
- Kokanova-Nedialkova Z, PT Nedialkov, SD Nikolov. The Genus *Chenopodium*: Phytochemistry, Pharmacology and Ethnopharmacology. Phcog Rev. Vol. 3 Issue 6, 1-27, 2009.

Научният отчет е приет със следните оценки по скалата на СМН: **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.

Договор № 1-Д/2008 г. Определяне влиянието на грелин върху секретията на невропептид Y (NPY) и ролята на рецепторите за NPY (тип Y1 и Y5) в регулацията на грелин в хипоталамична култура при *in vitro* условия

НАУЧНО НАПРАВЛЕНИЕ: Фармакология и токсикология, БАВ и лекарства

ВОДЕЩ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ (ДОКТОРАНТ): д-р Теодора Светославова Ханджиева-Дърленска

Зачислен за редовен докторант със Заповед на Ректора № Р-277/13.03.2006 г. Медицински Факултет-София, Катедра по фармакология и токсикология

НАУЧЕН РЪКОВОДИТЕЛ: Проф. д-р Надка Иванова Бояджиева, дм, дмн

БАЗОВА ОРГАНИЗАЦИЯ: Медицински факултет, Катедра “Фармакология и токсикология”

РЕЗУЛТАТИ:

Грелин играе основна роля в регулацията на апетит и енергийната хомеостаза. В литературата е добре изяснена ролята на глюкоза върху апетита. Ние предварително сме показали, че грелинът повишава апетит при плъхове. Не са достатъчно изяснени *in vitro* ефектите на глюкоза върху грелин, секретирани от хипоталамични клетъчни култури. Въпросът, който си поставихме е дали глюкозата регулира хипоталамичния грелин. Целта на нашите изследвания беше да установим ефектите на глюкоза върху грелин от хипоталамични клетъчни култури. Хипоталамични клетки бяха изолирани от новородени плъхчета (на 1 ден) и култивирани в HDME среда, съдържащ серумен суплемент за период от 9 дни. След това хипоталамичните клетки бяха третираны с/ без глюкоза на различни времеви интервали (0, 2, 4, 24 ч.). Средата и клетките бяха събрани. Нивата на грелин бяха определени чрез ELISA метод (BioVendor). Не се отчитат статистически значима промяна в нивата на грелин след третиране с глюкоза в дози (2.5 mg/ml; 5.0 mg/ml). Установи се намаление в нивата на грелин на втория час след третиране с глюкоза в доза 2.5 mg/ml. Взети заедно нашите предишни *in vivo* резултати и сегашните *in vitro* данни демонстрират, че глюкозата може да играе роля в регулацията на хипоталамичния грелин.

НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ И ПРОЯВИ:

- Handjieva-Darlenska T, N Boyadjieva. Effect of glucose on hypothalamic ghrelin, Abstract book, page 20; 1st Central European Congress on Obesity (CECON), Karlovi Vary, Czech Republic, 23-26.09.08 г.

Научният отчет е приет със следните оценки по скалата на СМН: **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.

Договор № 10-Д/2008 г. Сравнителни проучвания на ефектите на 17-β естрадиол и антоциани самостоятелно и в комбинация с флуоксетин

върху експресия на BDNF и SERT в мозък на овариетомирани плъхове
НАУЧНО НАПРАВЛЕНИЕ: Фармакология и токсикология, БАВ и лекарства

ВОДЕЩ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ: д-р Мирослава Георгиева Варадинова

НАУЧЕН РЪКОВОДИТЕЛ: Проф. Надка Иванова Бояджиева, дм, дмн

БАЗОВА ОРГАНИЗАЦИЯ: Медицински факултет, Катедра “Фармакология и токсикология”

РЕЗУЛТАТИ:

Извършени са изследвания върху женски OVX плъхове с депресивна симптоматика, третирани хронично с антоциани или естрадиол самостоятелно или в комбинация с флуоксетин. Целта на настоящия експеримент бе да се установи и сравни ефектът от приложение на изследваните вещества върху депресивните показатели на експерименталните животни. Резултатите показват, че хроничното приемане на антоциани или естрадиол с или без флуоксетин води до понижаване на имобилизационното време на плъхчетата в FST. Особено значително е скъсяването на имобилизационното време в групите, третирани с комбинация от флуоксетин и антоциани или естрадиол. Регистрираните данни показват, че не се наблюдава съществена разлика в ефекта на антоциани и естрадиол по изследвания показател. Данните от настоящите изследвания демонстрират още, че антоциани и естрадиол самостоятелно или в комбинация с флуоксетин повлияват експресията на BDNF и SERT в хипокампа, префронтален кортекс и хипоталамус на OVX плъхчета. Съществено повишение в експресията на BDNF се регистрира в групите, третирани с комбинация „флуоксетин+антоциани” или „флуоксетин+естрадиол”. Важно значение има фактът, че не се наблюдава значителна разлика между резултатите на двете групи. Нашите резултати корелират с данни от литературата, сочещи за повишена експресия на BDNF и подобряване на депресивните симптоми вследствие приложението на антидепресант. Резултатите от настоящото изследване показват още, че приложените комбинации „флуоксетин+антоциани” или „флуоксетин+естрадиол” съществено понижават експресията на SERT в изследваните структури. Отново не се наблюдава значителна разлика между двете групи. Понижената експресия на SERT корелира с подобрените показатели на изследваните животни в FST. Посочените данни показват, че хроничният прием на антоциани или естрадиол с или без флуоксетин подобрява депресивните симптоми на овариетомирани плъхове, изследвани в FST. Демонстрира се повишена експресия на BDNF и понижена експресия на SERT в изследваните мозъчни структури. Не се регистрира значима разлика между ефекта на антоциани и естрадиол самостоятелно или в

комбинация с флуоксетин. Нашата хипотеза е, че депресивните симптоми, които се наблюдават при дефицит на естрогени след овариектомия се потискат съществено след приложение на антоциани и естрадиол с или без флуоксетин. Допускаме, че подобряването на симптоматиката на експерименталните животни може да се дължи както на повишената експресия на BDNF, така и на понижената експресия на SERT в изследваните структури. Данните от нашите експерименти не показват значими различия в ефекта от приложение на антоциани и естрадиол. Тези резултати ни позволяват да допуснем, че в условията на естрогенен дефицит антоцианите биха могли да се използват в комбинация с антидепресант в терапията на депресивно разстройство, подобно на естрадиол, но без очакваните нежелани ефекти на естрадиол. Бъдещи изследвания ще изяснят по-детайлизирано ролята на антоциани в оптимизиране терапията на депресивно разстройство в условия на естрогенен дефицит.

НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ И ПРОЯВИ:

- Varadinova M, Drenska D, Boyadjieva N. Effects of anthocyanins and estradiol on forced-swimming test of ovariectomized rats, 2009. Подготвена за печат за списание Доклади на БАН.
- Varadinova M, Drenska D, Boyadjieva N. Expression of BDNF and SERT in brains of OVX rats after chronic treatment with anthocyanins, estradiol and fluoxetine, 2010. В процес на подготовка.
- Varadinova M, Boyadjieva N. Effects of anthocyanins and estradiol on forced-swimming test of ovariectomized rats. Постер, 16th World Congress on Basic and Clinical Pharmacology, July 17-23, 2010, Копенхаген, Дания.

Научният отчет е приет със следните оценки по скалата на СМН: **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.

Договор № 11-Д/2009 г. Проучване на KIR и HLA лигандния ген **полиморфизъм при левкеми**

НАУЧНО НАПРАВЛЕНИЕ: Имунна система, Молекулярна биология и генетика, Рак: биология, епидемиология, терапия

ВОДЕЩ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ (ДОКТОРАНТ): Виктория Пламенова
Върбанова

Зачислен за редовен докторант със заповед на ректора № P145/27.02.2007

НАУЧЕН РЪКОВОДИТЕЛ: Доц. Анастасия Петрова Михайлова, дм

БАЗОВА ОРГАНИЗАЦИЯ ЗА ИЗПЪЛНЕНИЕ НА ПРОЕКТА:

Медицински факултет, Катедра по Клинична лаборатория и клинична имунология, УМБАЛ „Александровска”, Клиника по клинична имунология.

РЕЗУЛТАТИ:

Направена е комплексна оценка на две силно полиморфни имуногенетични системи-KIR и HLA клас I лиганди, изпълняващи основна роля в регулацията на NK клетъчната цитотоксичност при 30 пациенти с левкемия, 93 здрави фамилни родственици и 80 здрави неродствени индивида от българската популация. KIR и HLA клас I лигандното генотипизиране беше извършено чрез PCR SSP метод. Повишена честота на активирация KIR2DS3 се наблюдава сред здравите сиблинги на пациентите в сравнение с неродствените контроли. Установи се понижена честота на HLA^{C^{asp}} лиганда без кореспондиращия му KIR2DS2 при болните и на 3DL1+/HLA^{Bw4+A^{Bw4+}}- комбинацията при пациентите и техните сиблинги в сравнение с неродствените контроли. Въпреки установеното разнообразие в KIR генните профили (общо 36 генотипа), три генотипа с инхибиторен потенциал (KIR2DL2+/2DL3-) са уникални само за индивидите с хематологична неоплазия. Получените резултати показват връзка между генетично предреминирания цитолитичен потенциал на NK клетките, определен от KIR и техните HLA лиганди и развитието на неоплазии на хемопоеичната система. Беше проведено първото фамилно-базирано проучване целящо определяне на пълната генетична информация на отделните KIR локуси (брой генни копия). Настоящата работата ще допринесе за установяване на биомаркерите свързани с генетичния контрол на туморогенезата и за по-добро разбиране на молекулните механизми на имунната дисфункция при неопластични заболявания.

НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ И ПРОЯВИ:

- Върбанова ВП, Ап Михайлова. NK клетъчни рецептори (KIRs) и HLA лиганди- роля на генетичния полиморфизъм при злокачествени заболявания, Съвременна медицина 60, 2009, №1-2, 114-123
- Varbanova VP, A Mihaylova, E Naumova. Olerup SSP® KIR HLA ligand typing kit- a new opportunity for KIR ligand assignment in clinical settings, Доклади на Българската академия на науките, 63, 2010, №5, 713-722
- Varbanova VP et al. “Family based study on KIR/HLA ligand gene polymorphisms in patients with acute lymphoblastic leukemia”, 2 nd European Congress of Immunology, Berlin, Germany, 13-16 September, 2009, p 347
- Varbanova VP et al. “Possible associations of KIR gene profiles with susceptibility to hematological malignancies”, Ninth international Conference on Progress in Vaccination Against Cancer PIVAC 2009, Sofia, Bulgaria, 8-10, October, 2009

*Научният отчет е приет със следните оценки по скалата на СМН:
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.*

Договор № 3-Д/2009 г. Комбиниран експресионен анализ на гени,

свързани с метастазирването, при недребноклетъчен белодробен карцином

НАУЧНО НАПРАВЛЕНИЕ: Рак: биология, епидемиология, терапия

ВОДЕЩ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ (ДОКТОРАНТ): Светлана Николова Методиева
Зачислен за редовен докторант със заповед на ректора №.Р-143 /27.02.2007,
8.02.2007

Катедра по медицинска генетика, Медицински Факултет, МУ-София, ул.
Здраве 2, 1431 София, тел. 9520 357

НАУЧЕН РЪКОВОДИТЕЛ: Проф. Драга Иванова Тончева, дбн

БАЗОВА ОРГАНИЗАЦИЯ ЗА ИЗПЪЛНЕНИЕ НА ПРОЕКТА: Катедра по
медицинска генетика, Медицински Факултет, МУ-София

РЕЗУЛТАТИ:

Целта на настоящото проучване беше да се определи комбинираната експресия на 168 гени от два сигнални пътя, асоциирани с туморната инвазия и метастазирване, чрез пул анализ на НДКБК. Общи за всичките пет туморни пула са повишената експресия на матриксните металопроотеинази MMP11 и 13, MMP активатора ETV4, както и понижената експресия на TIMP3, на FGFR4 и TRPM1, с роля в клетъчния растеж и на транскрипционните фактори NR4A3 и RORB. Нивото на повишение на експресията на MMP7, MMP9 и MMP10 е различно при отделните хистологични подтипове НДКБК - аденокарциноми и плоскоклетъчни карциноми; последните се характеризират с понижена експресия предимно на гени, свързани с растежа (HGF, MET), клетъчната адхезия (MGAT5), както и метастазния супресор KISS1. От сигналния път, асоцииран с туморното метастазирване, най-значителни разлики по отношение на наличието на метастази в лимфните възли (LNM) показаха MMP 11, 13 и 10, участващи в разграждането на извънклетъчния матрикс, тирозин киназата FGFR4 и адхезионния ген CDH6. От регулаторите на цитоскелета най-висока степен на повишена експресия показаха ефектора на CDC42 CDC42EP3, свързаните с актиновия цитоскелет ARPC2 и EZR, всички от които демонстрират LNM зависима експресия. Други гени с повишена експресия от този сигнален път включват актиновите регулатори CRK и CYFIP1 заедно с киназите PAK1 и AURKA, участваща в митозата.

НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ И ПРОЯВИ:

- Metodieva S.N., D.N. Nikolova, O.S. Boyanova, D.M. Marinova, M.I. Kicheva, D.B. Petrov,

and D.I. Toncheva. Expression analysis of two invasion and metastasis related pathways in pooled samples of Bulgarian patients with non-small cell lung cancer (дадена за печат).

- Metodieva S.N. et al. Invasion and metastasis in non-small cell lung cancer: expression analyses. European Human Genetics Conference, Gothenburg, Sweden - June 12 - 15, 2010.

*Научният отчет е приет със следните оценки по скалата на СМН: **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.*

МЕДИКО-КЛИНИЧНА ОБЛАСТ**Договор № 14-Д/2008 г. Антителата срещу ацетилхолиновия рецептор при деца с миастения гравис като маркер за оценка на тежестта на заболяването и ефекта от терапията****НАУЧНО НАПРАВЛЕНИЕ:** ЦНС. Невронауки и поведение**ВОДЕЩ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ (ДОКТОРАНТ):** Ася Йорданова Асенова
зачислен за редовен докторант със Заповед на Ректора № Р-..№ Р-280
А/23.03.2006 от 9.3.2006/**НАУЧЕН РЪКОВОДИТЕЛ НА ДОКТОРАНТА:** Доц. Венета Сашова
Божинова-Чамова, дм, УСБАЛНП „Св. Наум”, Детска неврологична клиника**БАЗОВА ОРГАНИЗАЦИЯ ЗА ИЗПЪЛНЕНИЕ НА ПРОЕКТА:** МФ,
Катедра по неврология, УСБАЛНП “ Св. Наум” ЕАД**РЕЗУЛТАТИ:**

Myasthenia gravis се характеризира с патологична мускулна умора поради нарушено нервно-мускулно предаване. При 34 деца с myasthenia gravis, диагностицирана клинично, с ЕМГ и компютърна томография на тимусна жлеза е изследван титъра на антителата срещу ацетилхолиновите рецептори (ArAb) по радиоирецепторен метод. Високи титри на анти-ацетилхолиновите рецепторни антитела (anti- AchR antibodies) се откриват общо при 14 от 34 деца с myasthenia gravis (41,17%), по-често при пациентите с генерализирана форма (9 от 18-те деца или 50%), отколкото при очна форма (5 от 16-те деца или 33 %). Повишени стойности на антитела срещу ацетилхолиновите рецептори установяваме по-често при болните с булбарна симптоматика (70%) и при тези със средна до тежка генерализирана слабост (73%). По-често при болните с повишени стойности на антитела срещу ацетилхолиновите рецептори се установява тимусна хиперплазия (9/14 или 64%), както при незначително подобрене на симптомите. очната форма на болестта (80% или 4/5), така и при генерализираната (55% или 5/9). При болните с повишени титри на антителата срещу ацетилхолиновите рецептори по-често е прилагана патогенетична имуномодулираща терапия с кортикостероиди. Добър клиничен ефект и намаляване на титъра на антителата се наблюдава след тимектомия при случаите с генерализирана форма на myasthenia gravis, а при очните форми също се установява понижаване на антителата, но с по-незначително подобрене на симптомите.

НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ И ПРОЯВИ:

- Асенова АЙ, В Божинова. Антителата срещу ацетилхолиновия рецептор при деца с миастения гравис като маркер за оценка на тежестта на заболяването и ефекта от терапията. (Р86). 11 – ти Национален конгрес по неврология с

международно участие, 14-16 май 2009, НДК, София. Българска неврология, 2009; 9: 93-94.

Научният отчет е приет със следните оценки по скалата на СМН: **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.

Договор № 7-Д/2008 г. Капацитет на дементни пациенти с депресивни симптоми

НАУЧНО НАПРАВЛЕНИЕ: ЦНС. Невронауки и поведение

ВОДЕЩ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ (ДОКТОРАНТ): Деница Мирославова Топузова
Зачислен за редовен докторант със заповед на ректора №. Р-244/ 26.03.07

НАУЧЕН РЪКОВОДИТЕЛ НА ДОКТОРАНТА: Доц. Д-р Владимир Тодоров Велинов, дм, v.velinov@gmail.com

БАЗОВА ОРГАНИЗАЦИЯ ЗА ИЗПЪЛНЕНИЕ НА ПРОЕКТА: УСБАЛНИП „Св. Наум”, Катедра по психиатрия на МУ - София

РЕЗУЛТАТИ:

Изследваните лица бяха разпределени общо в 3 групи в зависимост от степента на недееспособност. По отношение на клиничните и психопатологичните критерии най- отчетлива беше междугруповата разлика при изследването DEMTEST и скала на Хамилтон за депресия. Тези резултати подкрепиха хипотезата за комбинирано влияние на дементната и депресивната симптоматика върху дееспособността. Основният скринингов метод MMSE не показва статистически значими различия между групите с различни нива на недееспособност, което е в синхрон с други изследвания в тази насока.

НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ И ПРОЯВИ:

- Международна конференция на съдебнопсихиатричните служби, Виена, м. юли 2008, презентация на тема: "Clinical Assessment of Incapacity according to Bulgarian civil Legislation. Comparative reflections"
- Световен конгрес по психиатрия, Прага, 2008, постер на тема „Aspects of Incapacity in the Elderly"
- Първи национален конгрес по психиатрия, София, 2008, презентация на тема Дееспособност при дементни болни с депресивна симптоматика – представяне на първоначални резултати

- Уоркшоп на Салус Институт, гр. Магдебург, юни 2009, презентация на тема „Psychiatrische Begutachtung im Alter- Vergleich der zivilrechtlichen Voraussetzungen“

Научният отчет е приет със следните оценки по скалата на СМН: **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.

Договор № 22-Д/2008 г. Разработване на база-данни от кранио-корпо-графските изследвания на клинично здрави доброволци

НАУЧНО НАПРАВЛЕНИЕ: ЦНС. Невронауки и поведение

ВОДЕЩ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ (ДОКТОРАНТ): Петя Димитрова Терзииванова-Тодорова

Зачислен за редовен докторант със заповед на ректора № Р - 240/ 26.03.2007 г. Медицински Факултет, Катедра по Психиатрия, СБАЛНП “Св. Наум” - Втора Психиатрична клиника

НАУЧЕН РЪКОВОДИТЕЛ НА ДОКТОРАНТА: Доц. Светлозар Хараланов Хараланов, дм, СБАЛНП “Св. Наум” - Втора Психиатрична клиника

БАЗОВА ОРГАНИЗАЦИЯ ЗА ИЗПЪЛНЕНИЕ НА ПРОЕКТА

Медицински Факултет, Катедра по психиатрия, СБАЛНП “Св. Наум” - Втора Психиатрична клиника

РЕЗУЛТАТИ: (до 200 думи):

Набраните в хода на проекта клинично здрави доброволци имат ККГ-патерни на движение, които статистически значимо се различават от ККГ-патерните на движение на депресивните пациенти ($p < 0,05$). Вероятно ултразвуковата кранио-корпо-графия е достатъчно чувствителен метод, който регистрира дискретните неврологични промени при пациентите с биполарна депресия (LatS здрави <<< LatS биполарни пациенти). Благодарение на настоящия проект финансиран от МУ-София се очертават тенденциите, насоките и слабите страни на бъдещия дисертационен труд, което позволява навременна корекция на последните. С оглед различията в средните на възрастта на здравите контроли и на пациентите с депресия е необходимо постигане на по-голяма извадка от здрави контроли, която следва да включва лица на възраст между 50 и 60 години. Следва да продължи набирането на здрави доброволци, по-големият брой на които да позволи формиране на подгрупи с адекватно разпределение по пол. Данните от настоящия проект ще бъдат базисни за разработването на бъдещия дисертационен труд.

НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ И ПРОЯВИ:

- Haralanov S, P Terziivanova. Psychomotor disturbances in bipolar and unipolar depression. XIV World Congress of Psychiatry. Prague, Czech Republic, 20-25.09.2008

Научният отчет е приет със следните оценки по скалата на СМН: **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.

Договор № 23-Д/2008 г. Определяне на норми с краниокорпографски изследвания на равновесието

НАУЧНО НАПРАВЛЕНИЕ: ЦНС. Невронауки и поведение

ВОДЕЩ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ (ДОКТОРАНТ): Васил Пламенов Женков

Зачислен за редовен докторант със заповед на ректора № Р-263/ 10.03.2006 г.

НАУЧЕН РЪКОВОДИТЕЛ НА ДОКТОРАНТА: доц. д-р Светлозар Хараланов Хараланов, дм, Втора психиатрична клиника на УСБАЛНП „Св. Наум”

БАЗОВА ОРГАНИЗАЦИЯ ЗА ИЗПЪЛНЕНИЕ НА ПРОЕКТА УСБАЛНП „Св. Наум”

РЕЗУЛТАТИ:

100 здрави лица, съответстващи по възраст и пол на изследваните по докторантурата алкохолно зависими пациенти, бяха двукратно последователно изследвани с краниокорпография. Еквилибриометричните проби бяха 6 в две състояния – отворени и затворени очи, общо 12, от които 10 – нововъведени. Сравнителният анализ разкри, че пациентите са значително по-нестабилни от контролите. Някои от новите тестове се оказаха очаквано по-чувствителни от базисните. От еквилибриометричните параметри, от особен интерес беше LatS – страничното телесно олюляване, който изглежда е маркер на състоянието на хронична интоксикация (trait marker), но би могъл да се окаже и маркер на абстинентния синдром (state marker).

НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ И ПРОЯВИ:

- Женков В, Хараланов Св. Нарушения в статичното равновесие при алкохолно зависими лица по време на абстиненция. Българска неврологична и психиатрична практика. Дадена за печат.
- Jenkov V, Haralanov Sv. Impairments in equilibrium during somatic alcohol withdrawal. Alcohol and Alcoholism. Дадена за печат.
- Jenkov V, Sv. Haralanov Impairments In Postural Stability During Somatic Alcohol Withdrawal. 12th Congress of European Society for Biomedical Research on Alcoholism. Helsinki, Finland. June 7-10, 2009. p. 42.

Научният отчет е приет със следните оценки по скалата на СМН: **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.

Договор № 21-Д/2008 г. Връзка между продължителността на съществуване на първичното епилептогенно огнище и вероятността от поява на вторично епилептогенно огнище. Латентен период между първичния увреждащ фактор и появата на хронични епилептични пристъпи

НАУЧНО НАПРАВЛЕНИЕ: ЦНС. Невронауки и поведение; Хирургия
ВОДЕЩ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ (ДОКТОРАНТ): Красимир Цветков Минкин
Зачислен за редовен докторант със заповед на ректора № 1296/18.11.2004г.

НАУЧЕН РЪКОВОДИТЕЛ НА ДОКТОРАНТА: доц. Христо Цеков, дм,
Клиника по Неврохирургия, УМБАЛ „Св. Иван Рилски”

БАЗОВА ОРГАНИЗАЦИЯ ЗА ИЗПЪЛНЕНИЕ НА ПРОЕКТА:
Медицински факултет, Катедра по Неврохирургия, МБАЛ „Св. Иван Рилски”,
Клиника по Неврохирургия

РЕЗУЛТАТИ:

Средният латентен период от интраперитонеалното инжектирането на каинова киселина до първите спонтанни пристъпи бе 24 дни (от 5 до 67 дни). Средният латентен период за плъховете Wistar бе 27,6 дни (от 9 до 67 дни), а за SHR плъховете бе 21,8 дни (от 5 до 53 дни). Въпреки наличието на тенденция към по-дълъг латентен период при плъховете Wistar, разликата между латентните периоди при Wistar и SHR не достигна статистическа значимост ($p=0,385$).

НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ И ПРОЯВИ:

- Minkin K et al. Animal epilepsy models. Bulgarian Neurology submitted
- Minkin K et al. Latent period between injury factor and appearance of chronic seizures in kainate model of epilepsy in rats. Bulgarian Neurology submitted

Научният отчет е приет със следните оценки по скалата на СМН: **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.

Договор № 29-Д/2008 г. Анти-анексин V и ANCA антитела и нарушения в апоптозата при болни с някои автоимунни заболявания

НАУЧНО НАПРАВЛЕНИЕ: Имунна система

ВОДЕЩ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ (ДОКТОРАНТ): Мария Христова Христова
Зачислен за редовен докторант със заповед на ректора № Р.228/26.03.2007 г.

НАУЧЕН РЪКОВОДИТЕЛ: Проф. Марта Петрова Балева, дмн

БАЗОВА ОРГАНИЗАЦИЯ ЗА ИЗПЪЛНЕНИЕ НА ПРОЕКТА
Медицински Факултет, Клиничен център по алергология/Катедра по клинична лаборатория и по клинична имунология, лаборатория по имунология

РЕЗУЛТАТИ:

Автоимунните заболявания са мултидисциплинарен проблем и представляват обект на изследване на имунологията, генетиката и др. В тези насоки бяха направени нашите проучвания. Изследването обхващаше общо 117 пациента (с гломерулонефрити, системен лупус, антифосфолипиден синдром, редки васкулитни заболявания). Изследвани бяха две основни групи антитела – 1. антинеутофилните цитоплазмени антитела – р, сANCA съотв. anti-MPO, anti-PR3 ANCA, както и 2. антифосфолипидни антитела, към които спадат и анти-анексин А5 антителата. При кръстосано изследване чрез тест на Kruskal-Wallis между двете групи не се установи зависимост ($p > 0.05$). Поради малкия брой anti-MPO и anti-PR3 ANCA положителни пациенти ($n=8$) от всички скринирани чрез IIF лица, появилата се тенденция за асоциирането им с анти-анексин А5 антителата от клас IgG не достигна статистическа значимост. За пръв път в това проучване бе определена популационната честота на изследваните алели PiZ и PiS в гена за $\alpha 1$ -антитрипсин ($\alpha 1AT$) в българската популация. Намерената честота на PiZ алела в извадката е 0,8%, което нарежда България сред страните с ниска честота на $\alpha 1AT$ дефицита в Европа подобно на Италия и Унгария. Честотата на алела в групата на пациентите и в контролната група не показва статистически значими разлики, което прави малко вероятна възможността за участието му в патогенезата на изследваните автоимунни състояния в българската популация. Отклоненията по посока на намаляване на $\alpha 1AT$ бе наблюдавана в 7% (3 от 42 ANCA IIF+). Определянето на спонтанна апоптоза на неутрофили при ANCA+ пациенти на първи час показва стойности в интервал от 2-6%. Възможно обяснение за статистически незначимите резултати спрямо контролната група е терапията с кортикостероидни препарати. Отчетена беше повърхностна експресия на MPO върху неутрофилната субпопулация и в контролната група.

НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ И ПРОЯВИ:

- Marinchev L et al., Blue toe syndrome as initial manifestation of ANCA-associated vasculitis Rheumatology International RHEI-D-0900153

- Baleva MP, Hristova MH, Nikolov K. Diagnostic significance of anti-annexin-A5 antibody determination Central Eur J Med.
- Христова МХ и др. Blue toe syndrome-синдром на сините пръсти Клиничен случай
- Пролетни Варненски дерматологични дни „Златни пясъци” 3-5 април 2009 г.постерна сесия

Научният отчет е приет със следните оценки по скалата на СМН: **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.

Договор № 4-Д/2008 г. Проучване промените на някои про- и антиинфламаторни цитокини и секреторен ИгА преди и след приложението на пробиотик при пациенти с възпалителни заболявания на червата

НАУЧНО НАПРАВЛЕНИЕ: Имунна система; Гастро-интестинален тракт.

ВОДЕЩ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ (ДОКТОРАНТ): д-р Петър Красимиров
Николов

зачислен за редовен докторант със Заповед на Ректора № Р-836 / 30.10.06 МУ-София; Медицински Факултет; Катедра Вътрешни Болести, УМБАЛ “Св. Иван Рилски”, Клиника по Гастроентерология.

НАУЧЕН РЪКОВОДИТЕЛ НА ВОДЕЩИЯ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ (ДОКТОРАНТ):
Проф. Захарий Александров Кръстев дмн, Клиника по Гастроентерология на УМБАЛ “Св. Иван Рилски”

БАЗОВА ОРГАНИЗАЦИЯ ЗА ИЗПЪЛНЕНИЕ НА ПРОЕКТА: МУ-София; Медицински Факултет; Катедра Вътрешни Болести, УМБАЛ “Св. Иван Рилски”, Клиника по Гастроентерология

РЕЗУЛТАТИ:

Наблюдава се значимо повишение на проинфламаторния IL-12 и антиинфламаторния IL-13 в серум след приема на пробиотик (съотв. $p=0.023$ и $p=0.003$) при пациентите, които не приемат 5-аминосалицилови препарати в сравнение с тези, които приемат такъв препарат. Заедно с това се открива значимо повишение на sIgA в слюнката след приема на пробиотик ($p=0.012$) при всички изследвани лица. Концентрацията на sIgA в слюнката при болестта на Крон е по-висока ($p=0.035$) от тази при здравите преди приложението на пробиотик. При улцерозен колит се откриват по-висока концентрация на sIgA в слюнката както преди ($p=0.030$), така и след приложението на пробиотик ($p=0.040$) в сравнение с тази при здравите. При

сравняването на стойностите на sIgA в слюнката на пациентите с улцерозен колит преди и след приема на пробиотик се открива значително повишение на sIgA в края на изследването ($p=0.016$). При аналогичното разглеждане на пациентите с болест на Крон не се открива подобна зависимост. Открива обратно-пропорционална зависимост между концентрацията на sIgA в урината и фекалиите на ден 0 за всички болни с хронични възпалителни заболявания на червата: корелационен коефициент на Spearman = - 0,419 ($p=0.033$). Така колкото по-висока е концентрацията на sIgA във фецес преди приема на пробиотик, толкова по-ниска е тя в урината и обратно.

НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ:

- Николов П, Кръстев З. Промени в концентрацията на някои про- и антиинфламаторни цитокини, и секреторен имуноглобулин А преди и след приложението на пробиотик при пациенти с хронични възпалителни заболявания на червата. Медицински Преглед 2010 (под печат)

Научният отчет е приет със следните оценки по скалата на СМН: **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.

Договор № 30-Д/2008 г. Определяне на диагностичната стойност на функционалното изследване на дишането и значението за проследяване на ефекта от лечение при деца с бронхиална астма в ранна детска и предучилищна възраст

НАУЧНО НАПРАВЛЕНИЕ: Детски болести

ВОДЕЩ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ (ДОКТОРАНТ): Дечо Тодоров Чакъров
Зачислен за редовен докторант със заповед на ректора №Р237/2007г.

НАУЧЕН РЪКОВОДИТЕЛ НА ВОДЕЩИЯ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ (ДОКТОРАНТ):
Доц. Пенка Илиева Переновска, дмн, МБАЛ „Александровска”, Детска клиника, Катедра по детски болести

БАЗОВА ОРГАНИЗАЦИЯ ЗА ИЗПЪЛНЕНИЕ НА ПРОЕКТА:

МБАЛ „Александровска”, Детска клиника, Катедра по детски болести, София 1431, бул. Г. Софийски” 1

РЕЗУЛТАТИ:

До края на проекта няма значими различия в получените резултати при здравите деца и тези, с поставена диагноза – бронхиална астма. Вероятното обяснение на тези резултати е необходимостта от по-продължително проучване във времето, което да обхване достатъчно голям брой пациенти, за да бъдат представителна извадка от популацията със

статистическо значение. След това могат да бъдат обобщени получените резултати за българските деца, с цел да се създадат референтни стоности, отговарящи на расовите и етнически особености на българското население. В никакъв случай не може еднозначно да се разчита на зъдадените до момента бази данни в света, тъй като не обхващат достатъчно голяма част от населението.

НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ И ПРОЯВИ:

На този етап получените резултати са недостатъчни за оформянето им в публикация или представянето им на форум по педиатрия. Работата по проекта ще продължи и след приключването им, в рамките на редовната докторантура на водещия изследовател. При реализиране на публикация. МУ – София ще бъде уведомен, като ще се цитира участието в Конкурса „Млад изследовател 2008”

Научният отчет е приет със следните оценки по скалата на СМН: **ДОБРА** - 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.

Договор № 31-Д/2008 г. Изследване на експресията на гени, свързани с регулацията на клетъчния цикъл, ДНК репарацията и апоптозата като маркери за химиосензитивност/резистентност при недребноклетъчния белодробен карцином

НАУЧНО НАПРАВЛЕНИЕ: Рак, биология, епидемиология, терапия

ВОДЕЩ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ (ДОКТОРАНТ): д-р Радостина Влаева Чернева
Зачислен за редовен докторант със заповед на ректора №.275/23.03.2006

НАУЧЕН РЪКОВОДИТЕЛ НА ВОДЕЩИЯ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ (ДОКТОРАНТ):

Доц. Огнян Борисов Георгиев, дм, Катедра пропедевтика на вътрешните болести, Пулмологично отделение

БАЗОВА ОРГАНИЗАЦИЯ ЗА ИЗПЪЛНЕНИЕ НА ПРОЕКТА

Катедра по Пропедевтика на Вътрешните Болести, Медицински Факултет, Медицински Университет, УМБАЛ "Александровска"

РЕЗУЛТАТИ:

От проведеното изследване установихме, че ранните стадии на недребноклетъчния карцином се характеризират със свръхекспресия и намалена експресия на голям брой гени. При аденокарциномите са налице два гена със повишена - VIK, p73 и шест с понижена експресия - CFLAR, XIAP, BIRC2, TNFRSF10, FAS, DAPK1. Гените с намалена експресия са отговорни главно за реализирането на външната верига на активиране на апоптозата. При плоскоклетъчните карциноми с най-високи нива на експресия

е каспаза-14. Гените с намалена експресия са - caspase-8, 10, DAPK1, CFLAR, BIRC8, Bel 10, MCL1, CARD8, NOD1. Те се отнасят главно към семейството на каспаза привличащите домен, съдържащи молекули. Регулацията им е свързана с контрола на веригата на възпалението - нуклеарен фактор капа Б, както и на апоптозата.

НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ И ПРОЯВИ:

- Cherneva RV et al Apoptosis gene expression profiling in early stage NSCLC Pathology and Oncology Research submitted - <http://pore.edmgr.com/>
- Georgiev O et al. PI.27. Gene expression profiling of genes involved in apoptosis in cases of adeno and squamous cell carcinoma .of the lung Genomics and Proteomics in Personalized Medicine Март 19-20, 2009 София, България Стр. 46

Научният отчет е приет със следните оценки по скалата на СМН: **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.

Договор № 26-Д/2008 г. SonoVue в диференциалната диагноза на доброкачествени и злокачествени солидни огнищни лезии на черния дроб

НАУЧНО НАПРАВЛЕНИЕ: Гастро-интестинален тракт

ВОДЕЩ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ (ДОКТОРАНТ): Димитър Хинков Аламанов
Зачислен за редовен докторант със заповед на ректора № Р-278 А/23.03.2006 г.

НАУЧЕН РЪКОВОДИТЕЛ НА ВОДЕЩИЯ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ (ДОКТОРАНТ):
Проф. Никола Георгиев Григоров, дмн, УМБАЛ „Царица Йоанна-ИСУЛ”, Клиника по Гастроентерология.

БАЗОВА ОРГАНИЗАЦИЯ ЗА ИЗПЪЛНЕНИЕ НА ПРОЕКТА

Клиничен център по Гастроентерология, Клиника по Гастроентерология, УМБАЛ „Царица Йоанна-ИСУЛ”

РЕЗУЛТАТИ:

Проведено беше проучване на група от 31 пациента (в периода септември 2009 год. - януари 2010 год.) с огнищни чернодробни лезии, чиято характеристика не е уточнена след ковенционална и доплер ехография. На всички болни беше извършено контрастно-ехографско изследване на черния дроб с ултразвуков контрастен агент от второ поколение (серен хексафлуорид - SonoVue®). Наблюдаваше се изпълването на зоните с контраст през артериалната, порталната венозна и късната фаза. Диагнозата беше поставена въз основа на модела на контрастиране. Данните от контрастно-усилената ехография (КУЕ) бяха съпоставени със заключенията на смятаните за „златен стандарт” методи - компютърна томография с контраст, магнитен резонанс с

контраст, цитологично/хистологично изследване. КУЕ правилно разграничава 17 пациенти с доброкачествени лезии и 14 със злокачествени. В откриването на малигненост методът показва 100% чувствителност и специфичност.

Научният отчет е приет със следните оценки по скалата на СМН: **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.

Договор № 25-Д/2008 г. Оценка на личността при пациенти с улцерозен колит и болест на Крон

НАУЧНО НАПРАВЛЕНИЕ: Гастро-интестинален тракт

ВОДЕЩ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ (ДОКТОРАНТ): Добриана Георгиева Панова
Зачислен за редовен докторант със заповед на ректора № Р-147/ 2007 г.

НАУЧЕН РЪКОВОДИТЕЛ НА ВОДЕЩИЯ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ (ДОКТОРАНТ):
Проф. Захарий Александров Кръстев, дмн, УМБАЛ „Св. Иван Рилски“, Клиника по гастроентерология

БАЗОВА ОРГАНИЗАЦИЯ ЗА ИЗПЪЛНЕНИЕ НА ПРОЕКТА

Медицински факултет, Катедра по вътрешни болести, УМБАЛ „Св. Иван Рилски“

РЕЗУЛТАТИ:

Улцерозният колит (УК) и болестта на Крон (БК) са двете форми на хроничната възпалителна болест на червата (ХВЗЧ). Те засягат предимно млади хора и протичането им се характеризира с постоянно редуване на обостряне с ремисия (1). Този хроничен ход, необходимостта от постоянно лечение и последствията от настъпващите усложнения, оказват отрицателно влияние върху ежедневието на болните. Има литературни данни, че пациентите с УК и БК имат отклонение в своя психологически профил. Повече от половината от болните с ХВЗЧ (59.4%) имат патологично повишени резултати по клиничните скали, формиращи невротичната триада; 35% (13 пациента) имат отклонения по клиничната скала параноя; 32.4% (12 лица) имат завишени стойности по скалата социална интроверсия; 24.3% (9 пациента) показаха завишени стойности по клиничната скала психастения; и 18.9% (7 пациента) имаха завишени стойности по скалата психоатно отклонение. По отношение на скалите, формиращи петорката на личностната психопатология, половината от пациентите се оказаха с профил на негативна емоционалност. Предимно пациентите в стадия на екзацербация се характеризират с депресивност, тревожност и нивротизъм. По-малка част от пациентите в ремисия бяха с такива отклонения. Най-вероятно активността на

болестта оказва влияние върху емоционалното състояние на тези болни и криничната картина формира яхния психологически профил.

НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ И ПРОЯВИ:

- Panova DG. Psychological profile and quality of life in patients with Inflammatory Bowel Disease. 170 Falk Symposium IBD and IBS: Novel Mechanisms and Future Practice. 11-12 September 2009.
- Панова ДГ. Психологически профил и качество на живот при пациенти с болест на Крон. Национална конференция по Гастроентерология – Пловдив. 22-24 Октомври 2009г.

Научният отчет е приет със следните оценки по скалата на СМН: **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.

Договор № 27-Д/2008 г. Асоциация на полиморфни варианти в регулаторни гени на андрогенната биосинтеза (CYP1B1, CYP19 и SRD5A2) с увеличен риск от развитие на рак на простатата в България

НАУЧНО НАПРАВЛЕНИЕ: Бъбреци и уринарен тракт, Рак: биология, епидемиология, терапия, Молекулярна биология и генетика

ВОДЕЩ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ (ДОКТОРАНТ): Д-р Еленко Петков Попов
Зачислен за редовен докторант със Заповед на Ректора №.P-837/30.10.06

НАУЧЕН РЪКОВОДИТЕЛ НА ВОДЕЩИЯ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ (ДОКТОРАНТ):

Проф. Чавдар Крумов Славов, дм, Катедра по Урология, УМБАЛ „Александровска”

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

РЕЗУЛТАТИ:

Установено е, че определени полиморфизми в гените, кодиращи ензими, участващи в андрогенната биосинтеза и метаболизъм, са свързани с увеличен риск от възникване на РП. В настоящото изследване беше проведено асоциативно проучване на група пациенти с РП и здрави контроли за търсене на корелация между полиморфизми в гените, кодиращи метаболизиращите ензими CYP1B1, CYP19 и SRD5A2 и предразположението към РП. Генотипът С/С при rs1056836 (OR= 1.899, 95% CI=1.19-3.03, p=0.005) и при rs1056837 (OR=2.03, 95% CI=1.27-3.25, p=0.0023) в екзон 3 на CYP1B1, се асоциира със статистически значим двукратно повишен риск от развитие на РП. При анализ на тетрануклеотидния повтор в интрон 4 на CYP19, единствено генотипите

7/8 (OR=1.82, CI=0.87-3.8, p=0.078) и 7/9 (OR=2.24, CI=0.86-5.86, p=0.077) показват значителна асоциация с РП и р стойности, близки до статистически значимите. Само (TA)₉/(TA)₉ генотипът на (TA)_n повтора в SRD5A2 показва тенденция за асоциация с повишен риск (OR=4.51, 95% CI=0.86-23.62, p=0.064), което е в съответствие с резултатите, публикувани от други автори. Останалите полиморфни варианти в CYP1B1, CYP19 и SRD5A2 не показаха статистически значима асоциация с РП. За да се изясни асоциацията на изследваните от нас полиморфизми с РП в Българската популация е необходимо да се разшири мащаба на проучването като се изследват по-голяма група пациенти и контроли.

НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ И ПРОЯВИ:

- Kaneva RP, DL Kachakova, AV Mitkova, EP Popov et al. "CYP1B1 polymorphic variants associated with prostate cancer risk in Bulgaria", European Human Genetics Conference, Vienna, Austria, 23 – 26 May 2009, p. 182.
- Kachakova DL, AV Mitkova, EP Popov et al. "Association of SRD5A2 polymorphic variants with prostate cancer risk in Bulgaria", 8th Balkan Meeting on Human Genetics, Cavtat, Croatia, 14 – 17 May 2009, Abstracts – to be published.

Научният отчет е приет със следните оценки по скалата на СМН: **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.

Договор № 28-Д/2008 г. Фотодинамична диагностика (PDD) при лечение и едногодишно проследяване на пациенти с рецидивирани тумори на пикочния мехур

НАУЧНО НАПРАВЛЕНИЕ: Бъбреци и уринарен тракт

ВОДЕЩ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ (ДОКТОРАНТ): Д-р Васил Дианов Василев
Зачислен за редовен докторант със заповед на ректора №.P-838/30.10.2007 г.

НАУЧЕН РЪКОВОДИТЕЛ НА ВОДЕЩИЯ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ (ДОКТОРАНТ): Проф. Петър Колев Панчев, дмн, Катедра „Урология” към Клиника по урология, УМБАЛ „Александровска”

БАЗОВА ОРГАНИЗАЦИЯ ЗА ИЗПЪЛНЕНИЕ НА ПРОЕКТА: К-ра „Урология”, УМБАЛ „Александровска”, К-ка по урология

РЕЗУЛТАТИ:

За период от една г., проведехме рандомизирано проучване при общо 76 пациенти със съмнение за карцином на пикочния мехур. При 28 от тях – работна група, при който се използва фотодинамична диагностика и 48 – контролна група, при които се използва цистоскопия с бяла светлина.

Пациентите бяха наблюдавани и контролирани за период от 1 г.. Според получените резултати чувствителността на PDD е 97%, спрямо 88% на класическата цистоскопия. При пациентите, при които се проведе PDD-контролиран ТУ-ШУР, се наблюдава по-ниска честота на рецидивите и по-дълго време до поява на рецидив. Фотодинамичната диагностика е сигурен и безопасен метод при диагностиката и лечението на пикочния мехур и превъзхожда класическата цистоскопия в детекцията на туморите на пикочния мехур, особено по отношение на малките туморни формации и Carcinoma in situ.

НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ И ПРОЯВИ:

- В Василев, М Георгиев, Кр Янев, Д Орманов, П Панчев. Фотодинамична диагностика и лечение на тумори на пикочния мехур. Сп. Уронет, 2008 г.; бр.1; стр.10-16
- В Василев, М Георгиев, Кр Янев, Д Орманов, П Панчев. Фотодинамична диагностика при диагностиката и лечението на туморите на пикочния мехур – презентация и видео-филм. XX Юбилейни Варненски Урологични Дни, 18-20.09.2008 г.

Научният отчет е приет със следните оценки по скалата на СМН: **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.

Договор № 17-Д/2008 г. Изследване на корелацията между експресията на генетични маркери в периферна кръв и 24-часовите стойности на артериалното налягане при лица със захарен диабет

НАУЧНО НАПРАВЛЕНИЕ: Ендокринни жлези. Молекулярна биология и генетика.

ВОДЕЩ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ (ДОКТОРАНТ): д-р Николай Александров Стойнев

Зачислен за редовен докторант със заповед на ректора № Р-150/ 27.02.2007 г.

НАУЧЕН РЪКОВОДИТЕЛ НА ВОДЕЩИЯ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ (ДОКТОРАНТ): Доц. Цветалина Иванова Танкова, дм, Клиника по диабетология, Клиничен център по ендокринология, УСБАЛЕ “Акад. Ив. Пенчев”

БАЗОВА ОРГАНИЗАЦИЯ ЗА ИЗПЪЛНЕНИЕ НА ПРОЕКТА: Медицински Факултет, Клиничен център по ендокринология, УСБАЛЕ “Акад.Ив.Пенчев”, Клиника по диабетология

РЕЗУЛТАТИ:

Изследвани са общо 24 лица от двата пола (16 мъже и 8 жени), разпределени в 3 групи: 9 лица с новооткрит захарен диабет тип 2 и новооткрита артериална хипертония (група 1), 7 лица с новооткрит захарен диабет тип 2 без наличие на артериална хипертония (група 2), 8 лица с новооткрита артериална хипертония без наличие на захарен диабет (група 3). Анализът на генната експресия е проведен с RT² Profiler™ PCR Assays Human Atherosclerosis. Тя включва набор от 84 гена, пряко свързани с образуването на атеросклеротични плаки, 5 "housekeeping" гена, както и три контролни РНК фрагмента. При лицата със захарен диабет, по зададените критерии се установява повишена експресия на 6 гена – APOE (при 68,75%), BAX (при 56,25%), ICAM1 (при 75%), NFKB1 (при 56,25%), PDGFB (при 68,75%), PPARA (при 68,75%). Не се установява понижена експресия при лицата с диабет по отношение на нито един от изследваните гени. При лицата с хипертония не се установява повишена експресия на никой от изследваните гени. Понижена експресия при хипертония се наблюдава при 4 гена – KDR (при 58,82%), MMP3 (при 58,82%), NPY (при 52,94%), SERPINB2 (при 82,35%). Нивото на NPY следва да се свърже не със хипертонията, а със съпътстващото затлъстяване в контролната група.

НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ И ПРОЯВИ:

- Стойнев Н и сътр. Повишена експресия на COL3A1, IL4, PDGFA и RXRA в периферната кръв у лица със новооткрит захарен диабет тип 2 и артериална хипертония. – дадена за печат, сп. Ендокринология.

Научният отчет е приет със следните оценки по скалата на СМН: **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.

Договор № 12-Д/2008 г. Определяне на серумните нива на матриксна металопротеиназа 9 (ММР-9) като маркер за субклинична атеросклероза при лица с предиабет

НАУЧНО НАПРАВЛЕНИЕ: Ендокринни жлези; Сърдечно-съдова система
ВОДЕЩ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ (ДОКТОРАНТ): Невена Янкова Чакърова
Зачислен за задочен докторант със заповед на ректора № 439/2008г.

НАУЧЕН РЪКОВОДИТЕЛ НА ВОДЕЩИЯ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ (ДОКТОРАНТ): Доц. Цветалина Иванова Танкова, дм , УСБАЛЕ “Акад. Иван Пенчев”, Клиника по Диабетология

БАЗОВА ОРГАНИЗАЦИЯ ЗА ИЗПЪЛНЕНИЕ НА ПРОЕКТА: Клиничен Център по Ендокринология, УСБАЛЕ “Акад. Иван Пенчев”, Клиника по Диабетология

РЕЗУЛТАТИ:

В изследователския проект се изследва сърдечно-съдовия риск при различни категории на глюкозен толеранс - нормален глюкозен толеранс (НормГТ), новооткрит захарен диабет (НЗД) 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, липиден профил и матриксна металопроотеиназа-9 (ММР-9). Не се установиха се значими разлики в нивото на ММР-9 между отделните групи с различен въглехидратен толеранс. Установи се значимо по-високо ниво на ММР-9 се при лицата със затлъстяване в сравнение с лицата с нормално телесно тегло, като и позитивна корелация между ММР-9 и ИТМ. От изследваните показатели се установи сигнификантна позитивна корелация между ММР-9 и hsCRP и негативна корелация между ММР-9 и HDL-холестерол. От показателите на липидния профил значими различия между отделните категории на глюкозен толеранс се установиха по-отношение на триглицеридите и HDL-холестерола. Групите с НГТ и НЗД показаха значимо по-високи нива на триглицеридите и по-ниски нива на HDL-холестерол в сравнение с групата с НормГТ, докато между групите с НГГ и НормГТ не се установи значима разлика в двата показателя. Двете групи с предиабет – НГТ и НГТ, показаха различие единствено в нивото на HDL-холестерола, което е по-ниско при НГТ. Изследването на hsCRP показва значимо по-високо ниво на показателя при НЗД.

НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ И ПРОЯВИ:

- Чакърова Н, Цв Танкова, Г Кирилов и др. Нетрадиционни маркери за сърдечно-съдов риск при предиабет – определяне на серумните нива на матриксна металопроотеиназа 9 (ММР-9) . Ендокринология – одобрена за печат.
- Chakarova N, T Tankova, I Atanassova, L Dakovska. Serum lipid and hsCRP levels in prediabetes – impaired fasting glucose (IFG) and impaired glucose tolerance (IGT). Diabetes Res. Clin. Pract., 2009, 86, 56-60. Impact factor 1.888
- Чакърова Н, Цв Танкова, Л Даковска и др. Оценка на сърдечно-съдов риск при предиабетни състояния – определяне на някои класически и нетрадиционни маркери. 9^{ти} Национален конгрес по ендокринология, Пловдив, 15-17 Април 2010г.

Научният отчет е приет със следните оценки по скалата на СМН: **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.

Договор № 11-Д/2008 г. Изследване на плазмен хромогранин а като специфичен маркер за откриване на тумори с невроендокринен произход сред пациентите с надбъбречни инциденталомии

НАУЧНО НАПРАВЛЕНИЕ: “Ендокринни жлези

ВОДЕЩ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ (ДОКТОРАНТ): д-р Владимир Василев Василев

Зачислен за редовен докторант със заповед на ректора № Р – 149/27.02.2007

НАУЧЕН РЪКОВОДИТЕЛ НА ВОДЕЩИЯ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ (ДОКТОРАНТ): Проф. Сабина Захариева Захариева, дмн, УСБАЛЕ “Акад. Иван Пенчев”

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: Надбъбречните инциденталомии предствалаят тумори, открити случайно при провеждането на визуализиращи изследвания в областта на корема по поводи, които не са свързани с оценка на надбъбречната функция. 5 до 11 % от тях са феохромоцитомии – невроендокринни тумори, произлизащи от надбъбречната медула. Хромогранин А е ефективен маркер, който се използва за диагностика и проследяване на невроендокринните тумори. Той е предложен като алтернативен метод на сега използваните изследвания, тъй като нито секретията му, нито измерването се влияят от медикаментите, използвани при лечението на феохромоцитомите. Цел: Да се установи диагностичната стойност на плазмения хромогранин А за откриване на невроендокринни тумори сред пациентите с надбъбречни инциденталомии. Пациенти и методи: Бяха използвани данни на 48 пациента с надбъбречни инциденталомии, 10 случая с феохромоцитом и 36 здрави лица. Хромогранин А бе изследван по радиоимунологичен метод. Резултати: Чувствителността на метода бе 100 %, а специфичността 75 %. Установи се статистически значима разлика между нивата на хромогранин А при трите изследвани групи, както и корелационна зависимост между хромогранин А и уринните норметанефрини при пациентите с феохромоцитомии. Изводи: Хромогранин А е ефективен маркер за откриване на феохромоцитомии сред надбъбречните инциденталомии. Повишените му стойности при хормононесекретиращите аденоми налагат допълнителни изследвания.

НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ И ПРОЯВИ:

- Vasilev VV et al. Chromogranin A in hypertensive patients with non-functioning benign adrenal tumours and patients with pheochromocytoma, 52es Journées Internationales d'Endocrinologie Clinique, H P Klotz, 14 & 15 Mai 2009, Paris, Poster
- Василев ВВ и др. Хромогранин А при пациенти с хормононесекретиращи надбъбречни аденоми и пациенти с феохромоцитом, 9ти Национален конгрес по ендокринология, Пловдив, 15-17 Април 2010 г., Доклад
- Vasilev VV et al. Comparison of plasma chromogranin A between patients with essential hypertension, healthy subjects and patients with pheochromocytoma, 20th European meeting on hypertension, Oslo, 18-21 June 2010. Poster

Научният отчет е приет със следните оценки по скалата на СМН: **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.

Договор № 13-Д/2008 г. Честота и характеристика на тиреоидната дисфункция при пациенти с първичен алдостеронизъм и надбъбречни инциденталомии

НАУЧНО НАПРАВЛЕНИЕ: “Ендокринни жлези

ВОДЕЩ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ (ДОКТОРАНТ): д-р Йоанна Александрова Матрзова

Зачислен за редовен докторант със заповед на ректора № Р-519 ОТ 20.06.2005

НАУЧЕН РЪКОВОДИТЕЛ НА ВОДЕЩИЯ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ (ДОКТОРАНТ): Проф. Сабина Захариева Захариева, дмн

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:

Първичният алдостеронизъм (ПА) е най-честата ендокринно обусловена хипертония, включваща 5-10 % от хипертониците, а надбъбречните инциденталомии (НДИ) се срещат при около 4% от общата популация, като досега данните за тиреоидната патология, асоциирана с тези заболявания са твърде малко. Цел. Изследване на честотата, морфологичната и функционалната характеристиката на тиреоидната патология при пациенти с ПА и НДИ. Методи. Бяха изследвани 63 болни с ПА, 65 случая с НДИ, 90 контроли с есенциална хипертония (ЕХ) и 25 здрави контроли (ЗК). Алдостерон, плазмена ренинова активност, метанефрини и свободен кортизол бяха изработени по радиоимунологичен метод. Резултати. Установи се

статистически значимо по-висока честота на тиреоидните заболявания при ПА и при НДИ в сравнение със ЗК и контроли с ЕХ (съотв. 82.5 % vs 52 % vs 73.3 %, $p=0.014$ и 81.5 % vs 52 % vs 73.3 %, $p=0.018$). Честотата на тиреоидни заболявания, водещи до нодозни образувания, отново бе по-висока при ПА и при НДИ в сравнение със ЗК и контроли с ЕХ (съотв. 53.9% vs 4% vs 34.5%, $p<0.001$ и 55.4% vs 4% vs 34.5%, $p<0.001$). Установи се сравнима честота на тиреоидните заболявания при болни с НДИ в сравнение с болни с аденом на Кон (81.5 % vs 84.6%, $p=0.728$). Нивата на ТСХ не се различаваха при болните с ПА и НДИ и съответните контроли. Изводи. Установи се завишена честота на тиреоидните заболявания, и по-специално тези, свързани с нодозни образувания при ПА и НДИ в сравнение с контроли с ЕХ и ЗК, което поставя въпроса за вероятен общ фактор на туморогенеза, общ растежен фактор или неидентифицирана досега мутация.

Научният отчет е приет със следните оценки по скалата на СМН: **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.

Договор № 18-Д/2008 г. Високо резолютивен анализ за прогностични маркери при високостепенни глиални тумори на централната нервна система

НАУЧНО НАПРАВЛЕНИЕ: Хирургия; Рак; биология, епидемиология, терапия

ВОДЕЩ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ (ДОКТОРАНТ): Д-р Емануил Страхилев Найденов

Зачислен за редовен докторант със заповед на ректора № Р 144/ 27.02.2007 г.

НАУЧЕН РЪКОВОДИТЕЛ НА ВОДЕЩИЯ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ (ДОКТОРАНТ): Доц.д-р Христо Цеков Цеков, дм; Катедра „Неврохирургия”, УМБАЛ „Св.Ив.Рилски” ЕАД, Клиника по неврохирургия

БАЗОВА ОРГАНИЗАЦИЯ ЗА ИЗПЪЛНЕНИЕ НА ПРОЕКТА: 1. МФ, Катедра «Неврохирургия», УМБАЛ «Св. Ив. Рилски», Клиника по неврохирургия; 2. МФ, Катедра «Медицинска генетика»

РЕЗУЛТАТИ:

В проучването бяха включени 10 болни – 7 мъже и 3 жени, на средна възраст от 52 г. Туморът беше с темпорална локализация при 3 от случаите, с фронто-темпорална – при 2, с парietална – при 2, окципитална – в 1, с фронто-парietална – в 1, с темпоро-окципитална – в 1. Първата проява на заболяването беше главоболие при 4 от случаите. Средният период между

началото на оплакванията и приемането на болните в клиниката беше 70 дни. Видимо тотално отстраняване на тумора беше постигнато при 2 болни, субтотално – при 7 и частично – при 1. В 6 от случаите се отчете подобрене в състоянието непосредствено след оперативната интервенция. При един настъпи влошаване по отношение на отпадните неврологични прояви. Хистологичната находка беше еднотипна при 9 от болните. При един се установи гигантоклетъчен вариант на тумора. Микрочиповата високо-резолютивна сравнителна геномна хибридизация показва наличие на монозомия 10 при 9 от случаите, тризомия 7 – в 5, тризомия 20- в 4. Мултиформените глиобластоми са генетично хетерогенна група от тумори, характеризирани се с различен клиничен отговор спрямо прилаганите стандартни терапевтични подходи. Микрочиповата високо-резолютивна сравнително геномна хибридизация е съвременен метод, който е в състояние да демонстрира наличието на различни молекулярни маркери с възможно прогностично значение по отношение на заболяването.

НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ И ПРОЯВИ:

- Naydenov E, Bussarsky V, Nachev S, Hadjidekova S, Toncheva D. Long-term survival of a patient with giant cell glioblastoma: case report and review of the literature. *Case Rep Oncol* 2009; 2: pp. 103-110
- Найденов Е, Цеков Хр., Минкин К, Хаджидекова С, Димова И, Начев С, Бусарски В, Романски К, Тончева Д. Клиничен, хистологичен и цитогенетичен анализ при шест случая с първичен мултиформен глиобластом. *Хирургия*, 2-3, 2009 (под печат, индексирано в MEDLINE)
- Naydenov E, Tzekov Chr, Minkin K, Kalev O, Toncheva D, Mirchev N, Bussarsky V. Ganglioglioma – clinical study on 13 cases. 8thEANO Congress, Barcelona, Spain, September 2008
- Naydenov E, Bussarsky V, Surchev Z, Nachev S, Hadjidekova S, Dimova I, Toncheva D. Clinical, Histopathological and DNA microarray findings in a long-term-survival patient with glioblastoma. Bulgarian-Japanese Symposium “Genomics and Personalized Medicine” Sofia, Bulgaria, March 2009
- Naydenov E, Tzekov Chr, Minkin K, Bussarsky A, Isakova R, Kalev O, Hadjidekova S, Toncheva D. Neuroendoscopic management and cytogenetical analysis of subependymal giant cell astrocytoma in a twenty-seven-year-old patient with Bourneville syndrome. 60th Annual Meeting of the German Society of Neurosurgery, Munster, German, May 2009
- Minkin K, Tzekova Chr, Naydenov E, Bussarsky A, Karakostov V, Marinov M, Romansky K, Bussarsky V. Low-grade gliomas presenting with pharmaco-resistant epilepsy: a different subgroup of low-grade gliomas. 60th Annual Meeting of the German Society of Neurosurgery, Munster, Germany, May 2009

Научният отчет е приет със следните оценки по скалата на СМН: **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.

Договор № 5-Д/2008 г. Количествено определяне на HBV ДНК в серума на пациенти с фулминантен и протрахиран остър хепатит В

НАУЧНО НАПРАВЛЕНИЕ: Инфекции, микробиология

ВОДЕЩ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ (ДОКТОРАНТ): Димитър Тодоров

Страшимиров

Зачислен за редовен докторант със заповед на ректора № Р-229/02. 03. 06 г.

НАУЧЕН РЪКОВОДИТЕЛ НА ВОДЕЩИЯ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ (ДОКТОРАНТ): Доц. д-р Татяна Петрова Червенякова, дмн, СБАЛИПБ "Проф. Ив. Киров"

БАЗОВА ОРГАНИЗАЦИЯ ЗА ИЗПЪЛНЕНИЕ НА ПРОЕКТА Медицински Факултет, Катедра по инфекциозни болести, паразитология и тропическа медицина, СБАЛИПБ "Проф. Ив. Киров"

РЕЗУЛТАТИ:

Проследяването на серуманта HBV DNA след диагностицирането на острия хепатит В засега не е рутинна процедура. Нейната кинетика в този стадий обаче би могла да има съществено прогностично значение относно бъдещото развитие на инфекцията – очистване на вируса или хронификация. Нашето проучване включи изследване на HBV DNA при 45 пациенти с остра HBV инфекция в динамика с различна тежест на протичане на заболяването (лека, среднотежка и тежка) и различен изход : оздравяване от заболяването, протрахирано протичане и развитие на фулминантен хепатит с ex. letalis, като две форми, отграничаващи се от самоограничаващата се HBV инфекция. Наличието на HBV DNA бе доказано при всички болни. Интересно е, че при пациентите с фулминантно протичане от самото начало са с данни за относително висока репликация на HBV /над 10 000 000 IU/ml/ и те бяха HBeAg (-). Пациентите, които оздравяват и негативират HBeAg в рамките на 1КП, 2КП или 3КП, репликацията достига максимални стойности в началото на симптоматичната фаза. С отшумяването на симптомите тя намалява, като изчезването и от серума на пациентите маркира по принцип спада на стойностите на функционалните чернодробни проби /ALT/ и негативирането на HBeAg. Спадът на HBV DNA на 7-ия ден след хоспитализацията и последващото и изчезване от серума в рамките на 60-ия ден се оказаха твърде показателни за хода на инфекцията. При пациентите с протрахиран ход на протичане на инфекцията HBV DNA е със сигнификантно по- високи стойности от самото начало ($p < 0.016$; $F = 6,196$), особено при HBeAg (+) случаи. Те описват характерна крива със спад при изписването и 1КП и впоследствие отново се повишават. Тези стойности персистерат на 1КП и

2КП като знак на протрахирането на инфекцията с последваща хронификация. Съпоставката между репликацията и генотипа на HBV показва слаба корелация. Настоящото проучване показва полезността от измерване на вирусемията при болни с ОВХ В; проследяването на HBV DNA показва, че при мнозинството случаи очистването на вируса се извършва през първите 2 месеца. Задържането на вирусемията на 60-ия ден налага по-нататъшното и изследване поради риск от хронификация. Висок риск за протрахирано протичане е налице от самото начало при анитерични HBeAg (+) пациенти, при които е налице относително висока репликация (над 100 000 000 IU/ml).

НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ:

- Иванова А, Д Желев, Д Страшимиров, Т Червениякова, А Гоцева, В Лилянова. Прогностично значение на проследяването на HBV DNA серума след клинична изява на острия хепатит В. Българска хепатогастроентерология 2009; 1: 8-10

Научният отчет е приет със следните оценки по скалата на СМН: **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.

Договор № 6-Д/2008 г. Диагностициране на огнищна инфекция от зъбен произход и количествени промени в нестимулираната слюнна секреция при пациенти на хемодиализа, пациенти живи донори на бъбреци и бъбречно трансплантирани пациенти

НАУЧНО НАПРАВЛЕНИЕ: Терапевтична стоматология

ВОДЕЩ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ (ДОКТОРАНТ): Д-р Мария Стоянова Денчева-Гарова

Зачислена за редовен докторант със заповед на ректора №.Р-245/27.03.2007г.

НАУЧЕН РЪКОВОДИТЕЛ НА ВОДЕЩИЯ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ (ДОКТОРАНТ): Проф. Ангелина Илиева Киселова-Янева, дм, дмн

БАЗОВА ОРГАНИЗАЦИЯ ЗА ИЗПЪЛНЕНИЕ НА ПРОЕКТА Факултет по дентална медицина София, Катедра Образна и орална диагностика

РЕЗУЛТАТИ:

Настоящото изследване се проведе върху 150 пациента, групирани както следва n=45 30% пациенти на хемодиализа, n=45 30% пациенти с трансплантиран бъбрек и n=60 40% здрави контроли (пациенти без бъбречни заболявания). Целта бе да се конкретизира огнищния статус от зъбен произход и да се установи количеството на нестимулираната слюнна секреция като се приложи комплексна огнищна диагностика. Резултатите ни дават

основание да заключим, че в групата на пациентите на хемодиализа интензитетът на кариеса и неговите усложнения е най-висок. Пародонталните нужди от лечение са също най-комплексни в тази група. Групата на трансплантираните пациенти се характеризира с най-големия брой на активни полета на смущение, което поставя под въпрос дълготрайната преживяемост на бъбречната присадка. Нестимулираното слюноотделяне е със статистически значима разлика в група ХД. Този резултат подтиква към търсене на връзка с интензитетът на кариеса и неговите усложнения. Тревожни са фактите, че в групата на здравите контроли (потенциални живи дарители) 71% са с код СР12 т.е. наличие на суб и супрагингивален зъбен камък както и това, че липсват пациенти с напълно здрав пародонт във всички секстанти СР10. Въз основа на представените данни ние считаме, че интегрирането на пред и следтрансплантационен дентален санационен протокол за тази популация пациенти в сферата на трансплантационната медицина е не само задължителен, но би имало голямо социално и икономическо значение.

НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ И ПРОЯВИ:

- Денчева М, А Киселова. Огнищна проблематика от зъбен произход при пациенти на хемодиализа, бъбречно трансплантирани и живи донори на бъбреци в Р България, Проблеми на стоматологията, бр. 33,2007 обзорна статия
- Денчева М, А Киселова, Г.Генчев. Сравнително проучване на оралното здраве при пациенти на хемодиализа и бъбречно трансплантирани чрез DMFT индекс, интензитет на кариеса-I и самооценка. Проблеми на денталната медицина- под печат
- Dencheva M. Research of periodontal status and treatment needs by CPITN in patients on haemodialysis and renal transplanted patients JofIMAB, issue: 2009, book 2 16-18 dentistry
- Dencheva M, A Kisselova. Location and sanitation of dental foci in oromaxillofacial area in hemodialysis patients, renal transplanted and living donors. (oral presentation) 18-th Annual Assembly of IMAB and 3-rd National Congress of Immunology. 8 - 11 May 2008, Varna, Bulgaria,
- Dencheva M. Research of periodontal status and treatment needs by CPITN of patients on haemodialysis and renal transplanted patients.(oral presentation) 19-th Annual Assembly of IMAB, 7-10 May 2009, Varna, Bulgaria
- Денчева М. Полета на смущение в ЛЧО при пациенти на диализа и бъбречно трансплантирани. Същност и значение. (Орална презентация) II- ри Форум на пациенти с бъбречни заболявания с международно участие от Литва и Латвия, организиран от Асоциацията на пациентите с бъбречни заболявания и приятели в гр. Велинград от 13-15.03.2009 www.gradvelin.com

Научният отчет е приет със следните оценки по скалата на СМН: **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.

Договор № 2-Д/2008 г. Сравнително in vitro изследване на бактерицидният ефект на най-често използваните медикаменти в съвременната ендодонтия към бактерии причинители на остри и хронични периодонтити

НАУЧНО НАПРАВЛЕНИЕ: Терапевтична стоматология

ВОДЕЩ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ (ДОКТОРАНТ): д-р Васил Петров Калчинов
Зачислен за редовен докторант със заповед на ректора №. Р- 350/10.05.07 г.

НАУЧЕН РЪКОВОДИТЕЛ НА ВОДЕЩИЯ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ (ДОКТОРАНТ):

Доц. Славчо Крумов Димитров, дм

БАЗОВА ОРГАНИЗАЦИЯ ЗА ИЗПЪЛНЕНИЕ НА ПРОЕКТА

Факултет по Дентална Медицина , Катедра Консервативно Зъболечение

РЕЗУЛТАТИ:

В нашето изследване ние проучихме бактерицидният ефект на пет антимикробни средства Rockle, Cresophene, I₂/KI, Cupral, Ca(OH)₂ –високо дисперсен, със стандартен агар дифузионен метод (експеримент с кладенчета и дискчета) и модифициран агар дифузионен метод със зъби. При стандартният агар дифузионен метод с дискчета ние установихме, че I₂/KI има най- голям бактерициден ефект с изключение на два случая, когато е Cresophene. В повечето случаи Ca(OH)₂ има най-малък бактерициден ефект. При метода с кладенчетата ние проучихме антимикробният ефект само на Cupral, Ca(OH)₂ –високо дисперсен. Тези средства имат почти еднаква антимикробна активност, с две изключения когато Cupral има по-голяма антимикробна активност от Ca(OH)₂. При модифицираният агар дифузионен метод със зъби, когато медикаментите се въвеждат в кореновите канали, чрез апликация и тест бактерий е E.faecalis не бяха регистрирани никакви зони на потискане на бактериалният разтеж около кореновите връхчета. Когато тест бактерий е S. aureus зоните на потискане са с диаметър от 2 до 4 мм. При модифицираният агар дифузионен метод със зъби, когато медикаментите се въвеждат в кореновите канали с постоянен ток (само I₂/KI, Cupral, Ca(OH)₂ – високо дисперсен) данните показват, че антимикробните средства имат съизмерим бактерициден ефект. Тук получените зони на потискане на бактериалният разтеж са много големи. Когато тест бактерий е E. faecalis те са от 30 до 33.5 мм, а при тест бактерий S. aureus са от 20.5 до 25 мм.

НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ И ПРОЯВИ:

- Kalchinov VP, Sl Dimitrov, M Belcheva. In vitro study of bactericidal effect of antimicrobial agents used in modern endodontics. On-line journal of IMAВ, 2009, book №2, part Dentistry, p 79-83 (www.journal-imab-bg.org).
- Калчинов ВП, Сл Димитров. Ендодонтска микрофлора – чувствителност и резистентност към медикаментозни средства, съвременни възможности за повлияване. Статията е дадена в редакцията на сп. “Дентална медицина” за печат (под рецензия)
- Калчинов ВП, Сл Димитров, М Белчева. In vitro study of bactericidal effect of antimicrobial agents used in modern endodontics. 19-та научна асамблея на ИМАВ България, гр. Варна, Златни Пясъци 7-10 май 2009 г. /постер/

Научният отчет е приет със следните оценки по скалата на СМН: **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.

Договор № 19-Д/2008 г. Стрипинг (апроксимална емайлова редукция) в ортодонтската практика

НАУЧНО НАПРАВЛЕНИЕ: Ортодонтия

ВОДЕЩ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ (ДОКТОРАНТ): Панайотис Михаил Канупакис
Зачислен за редовен докторант със Заповед на Ректора № Р-3/19.02.2009 г.

НАУЧЕН РЪКОВОДИТЕЛ НА ВОДЕЩИЯ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ (ДОКТОРАНТ): Проф. Валентин Йорданов Мутафчиев доктор, Катедра по Ортодонтия, Факултет по Дентална Медицина, бул. Г. Софийски 1.

БАЗОВА ОРГАНИЗАЦИЯ ЗА ИЗПЪЛНЕНИЕ НА ПРОЕКТА

Катедра по Ортодонтия, Факултет по Дентална Медицина, бул. Г. Софийски 1
РЕЗУЛТАТИ:

Работата на изследователския екип и резултатите от нашето изследване ни спомогнаха за изясняване на показанията и противопоказанията за стрипинг и начините за усъвършенстване на приложението му. Показанията се определяха съобразно формата на коронката, наклона на осите на зъбите, възможността за преместване на зъбите и качествената оценка на състоянието на емайла с помощта на DIAGNOdent Разгледахме и установихме преимуществата и недостатъците на инструменти предназначени за стрипинг, техните видове и показания за приложение при необходимост от едностранно или двустранно изпиляване.. Стрипинг се извършваше след първоначалното нивелиране на зъбите в подходящо време, последователност и чрез техника причиняваща минимални нарушения на емайла. Употребата на съвременни реминерализиращи средства ни даде възможност за повишаване на защитните

функции на зъбните тъкани след изпиляването им и дори подобряване на качествено състояние на емайла.

Изследователската работа ни дава основание да считаме че при детайлен анализ и планиране на стрипинг, подбор на подходящи интактни и дори слабо деминерализирани емайлови повърхности се осигурява успешно провеждане на стрипинг в границите на емайла. Подходящите реминерализационни процедури след стрипинг елиминират опасността от деминерализация на изпиления емайл. Това потвърждава разширената му употреба в ортодонтската практика като метод осигуряващ по-добър краен ортодонтски резултат и по-голяма стабилност след лечението.

НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ И ПРОЯВИ:

- Канупакис П, В Мутафчиев. Промени в емайла при стрипинг и оценка на реминерализацията (Литературен Обзор). Ортодонтски Преглед, 2008, 10, 2, 17-20.
- Канупакис П, М Пенева, В Мутафчиев. Обективизиране на клиничната оценка на реминерализацията след стрипинг чрез лазерна флуоресценция. Ортодонтски Преглед, 2009, 11, 1, 6-13.
- Канупакис П, В Мутафчиев, М Пенева. „Оценка на състоянието на емайла преди и след стрипинг в ортодонтската практика” Заявка за участие в постерната сесия на 7-ия Международен Ортодонтски Конгрес на Световната Ортодонтска Федерация.. Сидни-Австралия, 6-9 Февруари 2010.

Научният отчет е приет със следните оценки по скалата на СМН: **ЗАДОВОЛИТЕЛНА** - 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.

Договор № 13-Д/2009 г. Клинично и генетично проучване на наследствена (фамилна) епилепсия при ромски фамилии от гр. Нова Загора и с. Слънчево (област Варна)

НАУЧНО НАПРАВЛЕНИЕ: ЦНС. Невронауки и поведение; Молекулярна биология и генетика

ВОДЕЩ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ (ДОКТОРАНТ): Сашка Георгиева Желязкова-Главеева

зачислен за редовен докторант със Заповед на Ректора № Р-331/2008 г, Катедра по Неврология, УМБАЛ „Александровска”, Клиника по Неврология

НАУЧЕН РЪКОВОДИТЕЛ НА ВОДЕЩИЯ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ

(ДОКТОРАНТ): Проф. Ивайло Людмилов Търнев, дмн, Клиника по Неврология, УМБАЛ „Александровска”

БАЗОВА ОРГАНИЗАЦИЯ ЗА ИЗПЪЛНЕНИЕ НА ПРОЕКТА:
Медицински факултет, Катедра по Неврология, Клиника по Неврология,
УМБАЛ „Александровска“

РЕЗУЛТАТИ:

Бяха идентифицирани две големи ромски фамилии с наследствени форми на епилепсия и нови, отговорни за тях локуси. Първата ромска фамилия принадлежи към групата на Кардарашите, които са с характеристика на генетичен изолат, и включва 18 засегнати индивиди от пет последователни поколения. Установява се епилептичен синдром с автозомно-доминантно унаследяване и непълна пенетранност, начало в ранна детска възраст, характеризиращ се с фебрилни пристъпи, фебрилни пристъпи плюс, генерализирани тонично-клонични пристъпи, а също така и фокални пристъпи със семиология предполагаща произход от темпоралния или фронталния дял. Синдромът не може да се причисли категорично към нито един от добре известните епилептични синдроми, въпреки че е налице сходство с генерализираната епилепсия с фебрилни пристъпи плюс (GEFS+). Възможно е обаче да се касае и за нов епилептичен синдром, съчетаващ в себе си черти на фокална и генерализирана епилепсия. Проведеният анализ за скаченост изключва съобщавани по-рано локуси и идентифицира нов локус със сигнификантен LOD score 3.84. Втората ромска фамилия принадлежи към групата на ромите-йерлии и включва 12 засегнати индивиди от 3 последователни поколения. Установява се парциален епилептичен синдром с автозомно-доминантно унаследяване, непълна пенетранност и начало в първото и второто десетилетие от живота. Пристъпите са основно фокални дискогнитивни с честа вторична генерализация. Този фенотип отговаря в най-голяма степен на фамилната мезиална епилепсия на темпоралния дял, като основно диференциална диагноза се налага с парциалната епилепсия с вариабилни огнища. В момента е в ход молекулярно-генетичен анализ, като резултатите показват нов локус със сигнификантен LOD score.

НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ И ПРОЯВИ:

- Zhelyazkova S et al. "Familial mesial temporal epilepsy in Roma" - 14th Congress of the European Federation of Neurological Society, Geneva, Switzerland, September 25-28, 2010

Научният отчет е приет със следните оценки по скалата на СМН:
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.

Договор № 15-Д/2009 г. Артериална хипертония и епилепсия. Влияние на антиепилептичните медикаменти върху стойностите на артериалното налягане и влияние на антихипертензивната терапия върху епилепсията
НАУЧНО НАПРАВЛЕНИЕ: ЦНС. Невронауки и поведение
ВОДЕЩ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ (ДОКТОРАНТ): Д-р Ирина Цветанова Стефанова

Зачислен за задочен докторант със заповед на Ректора № Р-38/20.01.2009 г. Медицински Факултет, Катедра по Неврология, УСБАЛНП „Св. Наум”, Втора неврологична клиника за пароксизмални състояния.

НАУЧЕН РЪКОВОДИТЕЛ НА ВОДЕЩИЯ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ (ДОКТОРАНТ): Доц. Гургана Ганчева Ганева, дмн, Втора неврологична клиника. УСБАЛНП „Свети Наум”

БАЗОВА ОРГАНИЗАЦИЯ ЗА ИЗПЪЛНЕНИЕ НА ПРОЕКТА: Медицински факултет, Катедра „Нервни болести”, УСБАЛНП „Свети Наум” ЕАД

РЕЗУЛТАТИ:

Чрез едновременното изследване на артериалното налягане и промените в ЕЕГ да се прецени зависимостта между тях. Да се докаже необходимостта от добрата компенсация на хипертонията и епилепсията. Установяване на лекарствени взаимодействия между антиепилептичните и антихипертензивните медикаменти. Регистриране симултанно на стойностите на артериалното налягане чрез холтер RR и електроенцефалографските промени чрез ЕЕГ изследване в реално време, за преценка на завилимост между тях. Изследваха се серумните нива на антиепилептичните медикаменти, за преценяване на зависимост между тях и вида на антихипертензивния медикамент. Изследваха се 30 болни: 19 жени и 11 мъже, във възрастов диапазон и за двата пола 48-75 години, с поставена диагноза Епилепсия и Артериална хипертония /АХ/, които бяха на съответна терапия и за двете заболявания. Установи се, че не добре компенсираната артериална хипертония води увеличаване на промените в ЕЕГ изследването. Диуретиците намаляват серумното ниво на антиепилептичните медикаменти, което води до влошаване на ЕЕГ изследването. Карбамазепиновите препарати, като ензимни индуктори, намаляват плазмените нива на антихипертензивните медикаменти и води до нестабилни терапевтични резултати с нежелани флукуации на артериалното налягане, с поява на високи стойности. При наличие на коморбидност за двете заболявания е необходимо прецизира и индивидуализира лечението на пациентите, да се прецени дозата и подбора на медикаментите.

Научният отчет е приет със следните оценки по скалата на СМН: ДОБРА - за извършената научноизследователска дейност; ДОБРА - за

приноса на получените резултати за оформяне на дисертационния труд; ДОБРА - за приноса на реализираната разработка върху процеса на подготовката на докторанта.

Договор № 20-Д/2009 г. Подготовка и осъществяване на скрининг за епилепсия сред ромската общност в гр. Кюстендил

НАУЧНО НАПРАВЛЕНИЕ: ЦНС. Невронауки и поведение

ВОДЕЩ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ (ДОКТОРАНТ): Пламен Василев Антимов, зачислен за редовен докторант със Заповед на Ректора № Р – 312 / 08.04.08 г. Медицински факултет, Катедра по Неврология, Клиника по Неврология на УМБАЛ „Александровска”, ул. Г. Софийски 1, София 1431.

НАУЧЕН РЪКОВОДИТЕЛ НА ВОДЕЩИЯ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ (ДОКТОРАНТ): Проф. Ивайло Людмилов Търнев, дмн, Клиника по Неврология, УМБАЛ „Александровска”

БАЗОВА ОРГАНИЗАЦИЯ ЗА ИЗПЪЛНЕНИЕ НА ПРОЕКТА

Медицински факултет, Катедра по Неврология, Клиника по Неврология на УМБАЛ „Александровска”

РЕЗУЛТАТИ:

Провежданото от нас популационно прочуване по метода „врата до врата” е първото подобно в България. За целта разработихме специален скринингов инструмент, който да бъде достатъчно сензитивен, за да не пропусне случай на епилептично болен и достатъчно специфичен, за да сведе броя на положителните до степен, позволяваща по-нататъшно изследване. Проучването се осъществява в четири етапа, като първите два – подготовката и осъществяването на скрининга, са предмет на финансиране по настоящия проект. Данните за положителните от скрининга ще бъдат използвани за реалното определяне на болестността от това често срещано сериозно неврологично заболяване.

В подготвителния етап ние събрахме информация от здравните структури в гр. Кюстендил за епилептично болните роми, съответно РЗОК – 44 регистрирани, диспансерите на 6-те работещи с НЗОК невролога в града – 39 болни и хоспитализираните в местната болница с диагноза епилепсия роми за 10 годишен период – 49 пациенти, както и информация от НСИ от последното преброяване през 2001 г, когато ромите са били 4 798. С оглед разбиране представите на ромите за епилепсията създадохме фокусни групи от ромски представители, с които проведохме дискусия. Използвайки получената информация от дискусията, създадохме специфичен за ромите въпрос в скрининговия инструмент, касаещ комплексните парциални припадъци. Останалите въпроси създадохме, използвайки въпросници от проучвания в

други държави. Валидизирахме въпросника с 50 епилептично болни роми и 50 здрави. С участието на трима здравни медиатори въпросниците бяха разпространени до всички жители на ромския квартал. Бяха анкетирани всичките 3 686 жители на ромския квартал, като от тях с положителни анкети бяха 127. Всеки жител на квартала, посочил поне един положителен отговор във въпросника, подлежи на клинично уточняване в следващите етапи на проучването.

*Научният отчет е приет със следните оценки по скалата на СМН: **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.*

Договор № 16-Д/2009 г. Изследване на атопията при деца с разстройство с дефицит на внимание хиперактивност

НАУЧНО НАПРАВЛЕНИЕ: Имунна система. Цнс. Невронауки и поведение.

ВОДЕЩ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ (ДОКТОРАНТ): Виктор Емануилов Донев

Зачислен за редовен докторант със заповед на ректора № Р-265/10.03.2006 г.

НАУЧНИ РЪКОВОДИТЕЛИ НА ВОДЕЩИЯ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ (ДОКТОРАНТ):

1. Проф. Пенко Минков Шотеков, дмн, УМБАЛ „Александровска”, Клиника по неврология

2. Доц. Пенка Илиева Переновска, дм , УМБАЛ „Александровска”, Клиника по педиатрия

БАЗОВА ОРГАНИЗАЦИЯ ЗА ИЗПЪЛНЕНИЕ НА ПРОЕКТА: Катедра по неврология, УМБАЛ „Александровска”, Клиника по педиатрия

РЕЗУЛТАТИ:

Целта на настоящия проект бе да се проучи възможната връзка между IgE-медираната атопия и разстройството с дефицит на внимание хиперактивност (РДВХ). В изследването взеха участие 73 деца (49 момчета и 24 момичета), разпределени в 2 групи: деца с РДВХ – 39, и контролна група – 34. Чрез Родителска скала за оценка по Conners беше отчетен Conners' ADHD Index и съответния T-score. Беше изследван общият серумен имуноглобулин Е (IgE) чрез ELISA метод. При позитивен резултат (> 150 IU/ml) лицата бяха тествани за алерген-специфични IgE. Средният T-score за Conners' ADHD Index беше: $78,05 \pm 4,8$ за групата с РДВХ и $59,00 \pm 6,9$ за контролната група ($p < 0.001$). Средната стойност на общия IgE за групата с РДВХ бе $137,69$ IU/ml ($\pm 48,66$ IU/ml), а за контролната група изследвани – $123,32$ IU/ml (\pm

35,82 IU/ml). Беше установена статистически значима зависимост между стойността на общия IgE и получения T-score за Conners' ADHD Index както в групата деца с РДВХ ($p = 0.026$), така и в контролната група ($p = 0.030$). При 19 от изследваните беше измерен серумен общ IgE > 150 IU/ml – 13 деца с РДВХ и 6 от контролната група, за които се проведе изследване за алерген-специфични IgE. Намерената корелация между оценката на поведението на детето от страна на родител и нивото на общия серумен IgE подкрепя хипотезата за общи патогенетични механизми между РДВХ и алергичните заболявания.

*Научният отчет е приет със следните оценки по скалата на СМН: **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.*

Договор № 4-Д/2009 г. Серумни нива на омега-3 и омега-6

полиненаситените мастни киселини и промени в интестиналното възпаление преди и след приема на пробиотик при пациенти с хронична възпалителна болест на червата

НАУЧНО НАПРАВЛЕНИЕ: Имунна система; Гастро-интестинален тракт; Биохимия. Метаболизъм.

ВОДЕЩ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ (ДОКТОРАНТ): д-р Петър Красимиров Николов

Зачислен за редовен докторант със заповед на Ректора № Р-836/30.10.2006 г.

НАУЧЕН РЪКОВОДИТЕЛ НА ВОДЕЩИЯ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ (ДОКТОРАНТ): Проф. Захарий Александров Кръстев, дмн, УМБАЛ “Св. Иван Рилски”, Клиника по Гастроентерология, бул. Акад. Иван Гешов 15, София 1431

БАЗОВА ОРГАНИЗАЦИЯ ЗА ИЗПЪЛНЕНИЕ НА ПРОЕКТА

Катедра по Вътрешни болести, УМБАЛ “Св. Иван Рилски”, Клиника по Гастроентерология, бул. Акад. Иван Гешов 15, София 1431, България.

РЕЗУЛТАТИ:

При пациентите с УК се установява по-висока средна серумна концентрация на линолова киселина, отколкото при болните с БК ($p=0.037$) преди приема на пробиотик. След приема на пробиотик не се установяват различия в серумните концентрации на изследваните ПНМК при БК, УК и контролната група. При пациентите с БК се установява положителна корелация в концентрациите на α -линоленовата и линолова киселина (Spearman=0.651; $p=0.009$) и тези на α -линоленовата и арахидоновата

киселина (Spearman=0.568, $p=0.027$) преди приема на пробиотик. Не се установяват подобни зависимости при БК след приема на пробиотик. В началото на изследването при пациентите с УК се установява отрицателна корелационна връзка между концентрациите на линоловата и арахионовата киселина (Spearman= -0.535, $p=0.040$), като след приема на пробиотик тази корелация е вече положителна (Spearman= 0.555, $p=0.032$). Заедно с това при УК се установява връзка в концентрацията на линоловата киселина преди началото пробиотичния прием и тази на α -линоленовата киселина след приема на пробиотик (Spearman = -0.516, $p=0.049$). При контролната група се установява корелационна зависимост между серумните концентрации на α -линоленовата и линоловата киселина (Spearman=0.661; $p=0.007$) преди приема на пробиотик.

НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ И ПРОЯВИ:

- Николов П, Свиначков Д, Кръстев З. Серумни нива на омега-3 и омега-6 полиненаситените мастни киселини при пациенти с хронични възпалителни заболявания на червата преди и след приема на пробиотик. *Медицински Преглед* 2011 (под печат)

*Научният отчет е приет със следните оценки по скалата на СМН: **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.*

Договор № 14-Д/2009 г. Скрининг за вродени дефекти на гликозилиране с изоелектрично фокусиране и имунофиксация на серумен трансферин и третиране с невраминидаза за откриване на трансферинови полиморфизми

НАУЧНО НАПРАВЛЕНИЕ: Детски болести

ВОДЕЩ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ (ДОКТОРАНТ): Малина Кирилова Станчева-Иванова Зачислен за редовен докторант със Заповед на Ректора № Р-833/ 30.10. 2006 г.

Медицински факултет, Катедра по Педиатрия, Детска болница, УМБАЛ „Александровска”

НАУЧЕН РЪКОВОДИТЕЛ НА ВОДЕЩИЯ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ (ДОКТОРАНТ) Проф. Иво Маринов Кременски , дмн, Национална Генетична лаборатория

БАЗОВА ОРГАНИЗАЦИЯ ЗА ИЗПЪЛНЕНИЕ НА ПРОЕКТА:

Катедра по Педиатрия, УМБАЛ „Александровска”

РЕЗУЛТАТИ:

Скрининговият метод за вродени дефекти на гликозилиране *Изоелектрично фокусиране на серумен трансферин* е въведен за първи път в България. Приложен е индивидуализиран протокол. За първи път в нашата страна с помощта на нововъведения метод е открит пациент с вроден дефект на гликозилиране *PMM2-CDG* (CDG-Ia). На шест годишна възраст клиничната картина на пациента включва леко умствено изоставане, микроцефалия, лицев дизморфизъм, конкомитентен конвергиращ страбизъм, псевдобулбарен, церебеларен и епилептичен синдром, инвертирани мамили, ингвинална херния, крипторхидизъм, пектус каринатум. ЯМР показва данни за Dandy-Walker малформация. В култивирани фибробласти се установява дефицит на фосфоманомугаза (0.9 mU/мг протеин). ДНК анализът показва двойно хетерозиготно носителство за честите мутации R141H/V231M. За първи път е приложени методите PCR амплификация, FISH и MLPA за диагноза на 23 пациенти с вроден дефект на гликозилиране EXT1/EXT2-CDG. Открити са 14 мутации, от които 10 нови за световната литература. Те са регистрирани в Европейска база данни -Multiple Osteochondroma Mutation database–Leiden Open Variation Database (<http://medgen.ua.ac.be/LOVD>). Установени са нови симптоми при това заболяване като леко умствено изоставане, лицев дизморфизъм, крипторхидизъм и нарушения в хуморалния имунитет. За първи път се анализира фамилната анамнеза, географски и етнически произход, начало на заболяването, клинични и молекулярни данни при пациенти с EXT1/EXT2-CDG. С оглед на задълбоченото разбиране на метаболитните заболявания и в частност на вродените дефекти на гликозилиране при децата със съгласие на авторите Johannes Zschocke и Georg Hoffmann бе извършен превод от френски на български език на наръчник по метаболитни болести” *Vademecum metabolicum*”.

НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ И ПРОЯВИ:

- Станчева МК. Клиничен спектър и терапия при дефицит на фосфоманоизомераза-MPI-CDG (CDG-Ib).- Гастроентерология, 40, 2009, 2, 3-12.
- Станчева МК и др. Множествени остеохондроми–с принос от изследването на 19 български семейства.-Български Медицински Журнал, 3, 2009, 1, 41-45.
- Станчева МК и др. Приложение на метода изоелектрично фокусиране на серумен трансферин в българската педиатрична практика.- Български Медицински Журнал, 3, 2009, 3, 26-33.

- Станчева МК. Вроден дефект на гликозилиране тип IA.- Български Медицински Журнал, 3, 2009, 3, 21-25.
- Stancheva MK et al. Congenital Disorder of Glycosylation Type- Ix-First Case in Bulgaria.-In: Together for integrative approach to rare diseases. Fourth Eastern European Conference for rare diseases and orphan drugs. Plovdiv, Studio Grif Ltd, 2009, 208.
- Stancheva MK et al. Multiple osteochondromas-with contribution of 19 Bulgarian families. In: Together for integrative approach to rare diseases. Fourth Eastern European Conference for rare diseases and orphan drugs. Plovdiv, Studio Grif Ltd, 2009, 209.
- Stancheva MK. Molecular genetic analysis of Multiple osteochondromas in Bulgarian patients. In: Together for integrative approach to rare diseases. Fourth Eastern European Conference for rare diseases and orphan drugs. Plovdiv, Studio Grif Ltd, 2009, 116-119.
- Станчева МК. Дистрогликанопатии (обзор)-Български медицински журнал, 2010,2
- Stancheva MK et al. Clinical and molecular genetic analysis of patients with EXT1/ EXT2-CDG in Bulgaria. Journal of Inherited Metabolic Diseases, October, 2010
- Stancheva MK et al.Congenital Disorder of Glycosylation Type- Ix-First Case in Bulgaria. Fourth Eastern European Conference for rare diseases and orphan drugs. Plovdiv, 13-14 June, 2009, Poster 61.
- Stancheva MK et al.Multiple osteochondromas-with contribution of 19 Bulgarian families. Fourth Eastern European Conference for rare diseases and orphan drugs. Plovdiv, 13-14 June, 2009, Poster 62.
- Stancheva MK. Molecular genetic analysis of Multiple osteochondromas in Bulgarian patients. Fourth Eastern European Conference for rare diseases and orphan drugs. Plovdiv, 13-14 June, 2009, oral presentation.
- Wuyts W, МК Stancheva, Т Sokolov, I Kremenski, E.van Hul. Molecular genetic analysis of multiple osteochondroma in Bulgarian patients. European Human Genetics Conference 2009, 23.05-26.05. 2009, Vienna, Austria, Poster No P13.26
- M Stancheva, I Kremenski, M Apostolova, J Jaeken, E van Schaftingen, G. Matthijs, V. Bojinova, B Radeva, P Perenovska, N Ivanova, K Vladimirova, R.Vajarova, D Todorova. A clinical case with PMM2-CDG and Dandy-Walker malformation. IV- International meeting on congenital disorders of glycosylation, 11-12 January, 2011, Leuven, Belgium, poster presentation.
- M Stancheva, T Sokolov, W Wuyts, E van Hul, I Kremenski, B Vladimirov, B Radeva, P Perenovska, A Mihova. EXT1/EXT2-CDG- report of 23 Bulgarian patients. IV- International meeting on congenital disorders of glycosylation, 11-12 January, 2011, Leuven, Belgium, poster presentation.

*Научният отчет е приет със следните оценки по скалата на СМН: **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.*

Договор № 10-Д/2009 г. Маркери на костен метаболизъм при деца с муковисцидоза

НАУЧНО НАПРАВЛЕНИЕ: Детски болести; Мускули.Кости.Стави.

ВОДЕЩ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ (ДОКТОРАНТ): Д-р Божана Иванова Найденова-Стоева

Зачислен за редовен докторант със заповед на Ректора № Р-832/30.10.2006 г.

Катедра по педиатрия; УМБАЛ „Александровска”

НАУЧЕН РЪКОВОДИТЕЛ НА ВОДЕЩИЯ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ (ДОКТОРАНТ): Доц. Иванка Огнянова Галева; дм, Кърмаческо ‘А’отделение; УМБАЛ „Александровска”– Детска Клиника; София 1431, ул. Г. Софийски 1

БАЗОВА ОРГАНИЗАЦИЯ ЗА ИЗПЪЛНЕНИЕ НА ПРОЕКТА

МФ, ПЩ-София, Катедра по Педиатрия; УМБАЛ „Александровска”- Детска клиника.

РЕЗУЛТАТИ:

В изследователския проект се изследва разликата в процесите на костно образуване и костно разграждане между болни от муковисцидоза и здрави контроли. Установи се статистически значимо повишено ниво на показателите за костно образуване при болните, вероятно като компенсаторна реакция на организма към повишеното(сравнявайки средните стойности на показателя β Cross Laps в двете групи) костно разграждане.Тази разлика се запазва, сравнявайки и само мъжете в двете групи. Сравнявайки жените-пациенти и контроли, такава разлика не се надблюдава. Само в групата на пациентите, мъжете имат значително повишени стойности на β Cross Laps, в сравнение с жените и в по-малка степен повишени NMidOsteocalcine и AP. С нарастване на възрастта при болните, стойностите на изследваните показатели, в частност NMidOsteocalcine, намаляват.Това не се надблюдава при контролната група. NMidOsteocalcine корелира позитивно с AP и в двете групи, което потвърждава факта, че повишението на AP е за сметка на костната β фракция. Повишението на β Cross Laps е свързано с повишение и на NMidOsteocalcine.

НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ И ПРОЯВИ:

Имайки предвид честотата на заболяването муковисцидоза за България, както и факта ,че по-голямата част от участниците в проучването са деца, трудното събиране на съответстваща по пол и възраст на пациентите контролна група, необходимост от получаване на информирано съгласие от двамата родители при участниците под 18 годишна възраст, нежелание на

голяма част от родителите за това, не стана възможно оформянето на научни публикации и участие в научни прояви до датата на представяне на научния отчет. Такива ще бъдат реализирани след този момент.

*Научният отчет е приет със следните оценки по скалата на СМН: **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.*

Договор № 21-Д/2009 г. Динамика на периперативните хемостазеологични нарушения при операции на жлъчните пътища на пациенти с механичен иктер

НАУЧНО НАПРАВЛЕНИЕ: Кръв. Кръвни болести; Болка. Анестезиология и реанимация; Хирургия

ВОДЕЩ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ (ДОКТОРАНТ): Нина Димитрова Шаचери
Зачислен за редовен докторант със Заповед на Ректора № Р-458./2007 г.

Катедра по Анестезиология и интензивно лечение, УМБАЛ “Царица Йоанна - ИСУЛ“, София

НАУЧЕН РЪКОВОДИТЕЛ НА ВОДЕЩИЯ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ (ДОКТОРАНТ):

Проф. Димитър Драгомиров Карадимов, дмн

БАЗОВА ОРГАНИЗАЦИЯ ЗА ИЗПЪЛНЕНИЕ НА ПРОЕКТА: Катедра по анестезиология и интензивно лечение, УМБАЛ “Царица Йоанна - ИСУЛ“, КАИЛ, София

РЕЗУЛТАТИ:

Целта на проучването е изследване динамиката на периперативните хемостазеологични промени при три групи от по 20 пациенти с механичен иктер – с малигнена и бенигна генеза на механичен иктер, и без иктер. Динамиката на периперативните хемостазеологични промени при пациенти с малигнена и бенигна генеза на иктера бе оценявана по няколко показатели – РТ, аРТТ, фибриноген, плазминоген, антиплазмин, АТ III, фактор XIII, фактор VII, D- димер, изследвани предоперативно, следоперативно, на 3 и 5 следоперативен ден. Протеин С и факторите II, V, VII и X - предоперативно. Дефицитът на витамин К бе различно проявен - намаление на РТ (в %) и вариабилна редукция на витамин К зависимите фактори - II, VII, X и протеин С до 50 %. Най- силно редукцията на тези фактори е изразена при пациентите с тежка и пролонгирана холестаза. В следоперативния период се наблюдава временен спад до 3 – 5-ти следоперативен ден на РТ и фактор VII. С намаляването на степента на билирубинемията и проведеното заместително

лечение с витамин К стойностите се нормализират. При 6 пациенти с холедохолитиаза – РТ беше значително увеличено до 134 %, с едновременно увеличение на протромбиновите фрагменти F1+2 и витамин К зависимите фактори - II, VII и X. Фактор X достигна до 100 % увеличение от нормалната стойност. Тези случаи бяха преценени като ясно изразено хиперкоагулобилитетно състояние, причините за които се дължат вероятно и на допълнителни патофизиологични момента. Фактор V бе намален пресперативно в случаите на тежка и пролонгирана холестаза. Фактор XIII не е намален при обструктивна жълтеница. Намаление има в следоперативния период при тежки възпалителни промени и при едновременно силно намаление на РТ (в %), фибриногена, удължено aPTT, изразена хипопротеинемия и хипоалбуминемия. Причината вероятно е нарушение на протеинсинтетичната функция на черния дроб. Той обаче не достига до рисковите за кръвене стойности (< 30 %). Нормализирането на леко понижените нива на фактор XIII се осъществява до 5-ти следоперативен ден при неусложнен следоперативен период и възстановяване на чернодробната функция. Заместителната терапия с плазма подпомага този процес. Фактори V и XIII са показателни за степента на нарушение на чернодробната функция. При пациентите с малигнена генеза на иктера се наблюдава хиперкоагулация с подтисната фибринолиза, независимо от дефицита на витамин К зависимите фактори. Тези промени са особено изразени при тежка екстра- и интρηпатална холестаза, и наслагването на допълнителни възпалителни процеси на хепатобилиарната система. Израз на хиперкоагулобилитетните промени са екстремно високите стойности на протромбиновите фрагменти F1+2 (стойности до 1890 pmol/ l), D- димерите (стойности до 7500ng/ l), намалението на АТ III (стойности до 41%), фибриноген (стойности до 921 mg/dl), както и ниските предоперативни стойности на протромбин С (стойности до 45%). Плазминогена бе също намален в различна степен (стойности до 35%), докато алфа2- антиплазмина не показва значителни отклонения. Патологичните стойности се запазиха до 5-ти следоперативен ден (състояние на хиперкоагулобилитет и подтисната фибринолиза). Тези патофизиологични промени лабораторно се отнасят като I - II стадий на ДИК. Лабораторно увеличените стойности на D- димери и на протромбиновите фрагменти F1+2 без развитието на клинична картина на тромбоемболия могат да се разглеждат и като състояние на псевдо- ДИК. При голяма част от групата на пациенти без иктер се касае за нормално предоперативно състояние на хемостазата, докато за тези с бенигна генеза на иктера – за предоперативен хиперкоагулобилитет. И при двете групи са налице хиперкоагулобилитетни изменения в следоперативния период, предизвикани от оперативната интервенция, и активирани на фибринолизата, започващо от 3- 5 следоперативен ден. При прибавени възпалителни промени- холецистит,

холангит, се наблюдават предоперативен хипокоагулобилитет или хиперкоагулобилитет, и следоперативен хиперкоагулобилитет до наблюдавания от нас 5-ти следоперативен ден и инхибирана фибринолиза пред- и следоперативно, отново до наблюдавания от нас 5-ти следоперативен ден. Използваните от нас хемостазни маркери ни дават по-ясна представа за развиващите се хемостазни отклонения. Фактор XIII може да се използва като допълнителен индикатор за чернодробната функция, както и в случаите на неочквано кървене. Маркерите за хиперкоагулобилитетни промени и риска от развитието на тромботични усложнения – АТ III, протромбиновите фрагменти F1+2, D- димерите могат да се използват както за оценка тежестта на хемостазните промени при тези пациенти, стадия на ДИК, но също и продължителността на тромбоемболичната профилактика.

Тромбоемболичната профилактика при пациенти с малигна генеза на иктера е задължителна. При нерадикално отстраняване на туморното образуване, тази профилактика би трябвало да продължи и в извънболничния период, с оглед на продължаващите хемостазни промени предизвикани от и поради малигния процес. Протромбиновите фрагменти F1+2 и D- димерите могат да служат като маркери за ефикасността на тромбоемболичната профилактика, а АТ III и плазминогена – за състоянието на фибринолизата. Тромбоемболичната профилактика трябва да се провежда и при рискови пациенти с иктер с бенигна произход, особено при възпалителни процеси на билиарната система до момента на овладяване на възпалението и нормализиране на холестазните параметри. Разнопосочно развиващите се периперативни промени в хемостазата са в зависимост от етиопатогенезата, продължителността на иктера, и придружаващите възпалителни промени в жлъчната система. Вероятен допълнителен фактор са и придружаващите ситемни заболявания на пациента, оказващи влияние върху хемостазната система. Това показва колко е трудна преценката на състоянието на хемостазната система. Тази преценка би следвало да е индивидуална за всеки пациент.

*Научният отчет е приет със следните оценки по скалата на СМН: **ВИСОКА** - 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.*

Договор № 1-Д/2009 г. Изследване ролята на NT-pro BNP и Troponin I като маркери, оценяващи сърдечно-съдовата токсичност при онкологично болни пациенти в хода на химиотерапия. Съпоставяне на получените резултати с ехокардиографската находка

НАУЧНО НАПРАВЛЕНИЕ: Сърдечно-съдова система

ВОДЕЩ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ (ДОКТОРАНТ): Д-р Божидар Кръстев Кръстев
Зачислен за редовен докторант със заповед на Ректора № Р -222/26.03.2007 г.
УМБАЛ " Царица Йоанна – ИСУЛ" Клиника по Кардиология, гр. София, ул. Бяло море 8

НАУЧЕН РЪКОВОДИТЕЛ НА ВОДЕЩИЯ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ

(ДОКТОРАНТ): Проф. Асен Рачев Гудев, дмн

БАЗОВА ОРГАНИЗАЦИЯ ЗА ИЗПЪЛНЕНИЕ НА ПРОЕКТА: УМБАЛ." Царица Йоанна – ИСУЛ".

РЕЗУЛТАТИ:

Приложението на химиотерапевтици за лечението на онкологични заболявания може да доведе до развитието на остра и/или хронична сърдечна увреда. Това може да доведе до сериозни усложнения, влошаване качеството на живот и увеличаване на сърдечно-съдовата заболеваемост и смъртност. Ранна оценка на сърдечната увреда по време на химиотерапевтично лечение посредством ехокардиографски параметри и изследването на биомаркери. В проучването са обхванати 75 пациенти. Конвенционална и Tissue Doppler ехокардиография са проведени преди, на 6 месец и една г. след започване на химиотерапевтичното лечение. Пиковите на систоличната, ранната диастолична и късната диастолична скорост на медиален митрален анулус (S_m , $E'm$, $A'm$) и латерален митрален анулус (S_l , $E'l$, $A'l$) са регистрирани. Мозъчен натриуретичен пептид и тропонин са изследвани. Увреждане на систолната функция на лява камера по време на проследяването не се установява. $E'm$ намалява от $7,90 \pm 0,28 \text{ cm/s}$ до $7,09 \pm 0,28 \text{ cm/s}$ на шести месец ($p=0,004$) и до $6,85 \pm 0,29 \text{ cm/s}$ на първата г. ($p=0,001$). Отновението $E/E'm$ се увеличава от $10,04 \pm 0,31$ до $11,40 \pm 0,40$ и $12,10 \pm 0,40$ съответно ($p < 0,001$). $E'l$ намалява от $10,15 \pm 0,38 \text{ cm/s}$ до $9,63 \pm 0,34 \text{ cm/s}$ на шести месец ($p=0,01$) и до $8,99 \pm 0,38 \text{ cm/s}$ на първата г. ($p < 0,001$). Нивата на BNP значително се увеличават от $48,81 \pm 41,92 \text{ pg/ml}$ до $94,00 \pm 134,04 \text{ pg/ml}$ ($p=0,04$). Не е установена статистически значима разлика в стойностите на тропонина по време на проучването. Промени в диастоличната функция на лява камера се установяват при асимптомни пациенти при запазена ФИ след проведена химиотерапия. Препоръчва се провеждането на регулярно мониториране на сърдечната функция по време на химиотерапия.

НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ И ПРОЯВИ:

- Кръстев БК, В Цекова, Р Кръстева, М Колева, Н Златарева, А Гудев. Оценка на сърдечно-съдовите рискови фактори и общата заболяемост при онкологично болни. Българска Кардиология, 2009, т.15;1:27-31.
- Кръстев БК, ЕТ Кинова, Б Пенчева, Р Михайлов, С Кюркчиев, Е Иванова, Н Златарева, А Гудев. Биомаркери за ранна диагноза на кардиотоксичност при химиотерапия. Медицински преглед. Сърдечно-съдови заболявания. Брой 1, 2010.
- Кръстев БК, ЕТ Кинова, Н Златарева, А Гудев. Ехокардиографски Doppler предиктори на кардиотоксичност при онкологично болни на химиотерапевтично лечение. Българска кардиология 2010, в печат.
- Кръстев БК. Кардиомиопатии при болни на химиотерапия. Симпозиум към работната група по кардиомиопатии. Март, 2009 г., София
- Кръстев БК, АР Гудев. Предиктори на кардиотоксичност при онкологично болни на химиотерапия. Асоциация «Сърце - бял дроб», VIII научна конференция – 29-30.05.2009 г. Варна.
- Кръстев БК, ЕТ Кинова, НИ Златарева, АР Гудев. Ехокардиографски Doppler предиктори на кардиотоксичност при онкологично болни на химиотерапевтично лечение. XII-ти национален конгрес по Кардиология, к.к Албена, Варна, 07-10.10.2010 г. - предстои
- Кръстев БК, Е Кинова, Б Пенчева, Р Михайлов, С Кюркчиев, И Кехайов, Н Златарева, А. Гудев. Биомаркери за ранна диагноза на кардиотоксичност при химиотерапия. XII-ти национален конгрес по Кардиология, к.к Албена, Варна, 07-10.10.2010 г. – предстои
- Krastev BK, ET Kinova, NI Zlatareva, AR Goudev. Early detection of chemotherapy-related cardiotoxicity. EUROECHO. Copenhagen, 8-11.12.2010 – предстои

*Научният отчет е приет със следните оценки по скалата на СМН: **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.*

Договор № 5-Д/2009 г. Микроваскуларна ангина при жени-сцинтиграфска оценка и анализ на маркери за миокардна исхемия, ендотелна дисфункция и хормонален дисбаланс
НАУЧНО НАПРАВЛЕНИЕ: Сърдечно-съдова система
ВОДЕЩ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ (ДОКТОРАНТ): д-р Светлин Недков Цонев

зачислен за редовен докторант със Заповед на Ректора № Р-251/2008 г., КПВБ „Проф. д-р Ст. Киркович“, УМБАЛ „Александровска“, Клиника по кардиология

НАУЧЕН РЪКОВОДИТЕЛ НА ВОДЕЩИЯ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ (ДОКТОРАНТ):

- Проф. Теменуга Иванова Донова, дмн, КПВБ „Проф. д-р Ст. Киркович“, УМБАЛ „Александровска“, Клиника по кардиология

БАЗОВА ОРГАНИЗАЦИЯ ЗА ИЗПЪЛНЕНИЕ НА ПРОЕКТА КПВБ „Проф. д-р Ст. Киркович“, Клиника по кардиология, УМБАЛ „Александровска“

РЕЗУЛТАТИ:

Настоящото проучване комбинира анкетни, лабораторни и инструментални методи, резултатите от които демонстрират, че при пациенти с изпълнени критерии за КСХ има:

I. изразени перфузионни нарушения от SPECT CT, които обикновено не са свързани с промени в кинетиката и се изявяват най-вече при натоварване. При тези пациенти липсва адекватно покачване на ФИЛК при стрес, което вероятно се дължи на нарушена диастолна функция оценена чрез PFR.

II. При изследване на циркадни баланс на ВНС профильт на пациентите с КСХ е подобен на този при здрави контроли и съществено се различава от пациенти с ИБС. Установява се следния специфичен профил:

1. Реактивността на автономния баланс е подтисната;
2. Ниско ниво на парасимпатиковия тонус и рефлекторно повишения симпатиков тонус в сравнение със здрави контроли, са характеристиките на специфичното увреждане на автономния вегетативен баланс при пациенти с КСХ.

В основата на установените инструментално промени вероятно е нарушеният хормонален баланс. Представените резултати показват силно изразена тенденция за по-висока активност на ER α в сравнение с пациенти с ИБС, което е в съответствие с доказания естрогенен дефицит при тези пациенти.

НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ И ПРОЯВИ:

- Цонев СН. Съвременни терапевтични възможности при пациенти с кардиологичен синдром X. Българска кардиология 2008; 14:125-130.
- Цонев СН, Ти Донова, Кардиологичен синдром X при жени – инструментална, биохимична, регулаторна характеристика и прогноза. Българска кардиология, под печат.
- Tsonev SN, T.Donova, M.Garcheva, M.Matveev. Preliminary Results of Assessment of Systolic and Diastolic Function in Patients with Cardiac Syndrome X Using SPECT CT. BIOautomation, 2009, 13 (4), 89-96.
- Matveev M., SN Tsonev, R Prokopova, T Donova. Assessment of Autonomic Cardiac Control in Women with Cardiac Syndrome X using Time Related Autonomic Balance Indicator. Computing in Cardiology 2010; 37:1047-1050.

- Tsonev SN, T Donova, M Garcheva, M Matveev. Preliminary Results of Assessment of Systolic and Diastolic Function in Patients with Cardiac Syndrome X Using SPECT CT.
First National Conference with International Participation on Biomedical and Bioprocess Engineering, Bulgarian Academy of Sciences, Sofia, Bulgaria, December 3-4, 2009.
- Tsonev SN, T Donova, M Garcheva, M Matveev. Assessment of Perfusion and Kinetics of Left Ventricle in Patients with Cardiac Syndrome X Using SPECT CT IV Macedonian Congress of Cardiology. Ohrid, Macedonia. 2-4 June 2010 year.
- Tsonev SN, T Donova, M Garcheva, M Matveev. Assessment of Perfusion and Kinetics of Left Ventricle in Patients with Microvascular angina Using SPECT CT.
20th European Meeting on Hypertension, Oslo, Norway, June 18-21, 2010
- Цонев СН, Т.Донова, М.Гарчева, М.Матвеев. модеризиран постер - Оценка на перфузионните и кинетични нарушения на лява камера при пациенти с кардиологичен синдром X чрез SPECT КТ. П. № 48. XII Национален конгрес по кардиология 2010. К.к. Албена, Варна.
- Стайкова Е., С.Цонев, Т.Донова. Особенности в протичането на коронарната артериална болест при млади жени. П. № 66 XII Национален конгрес по кардиология 2010. К.к. Албена, Варна.
- Tsonev SN, T.Donova, M.Garcheva, M.Matveev. Specific abnormalities in autonomic cardiac control in women with cardiac syndrome X. П. № 68 XII Национален конгрес по кардиология 2010. К.к. Албена, Варна.

*Научният отчет е приет със следните оценки по скалата на СМН: **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.*

Договор № 9-Д/2009 г. Измерване на личността и на нивото на серотонин при пациенти с болест на Крон и улцерозен колит

НАУЧНО НАПРАВЛЕНИЕ: Гастро-интестинален тракт

ВОДЕЩ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ (ДОКТОРАНТ): Добриана Георгиева Панова

ЗАЧИСЛЕН ЗА РЕДОВЕН ДОКТОРАНТ СЪС ЗАПОВЕД НА РЕКТОРА
№ Р-147/ 2007 г. в МФ, Катедра по вътрешни болести, УМБАЛ „Св. Иван Рилски”

, Клиника по гастроентерология, бул. Иван Гешов 15

НАУЧЕН РЪКОВОДИТЕЛ НА ВОДЕЩИЯ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ (ДОКТОРАНТ):

Проф. Захарий Александров Кръстев, дмн

БАЗОВА ОРГАНИЗАЦИЯ ЗА ИЗПЪЛНЕНИЕ НА ПРОЕКТА: МФ,

Катедра по вътрешни болести, УМБАЛ „Св. Иван Рилски”

РЕЗУЛТАТИ:

Хроничната възпалителна болест на червата (ХВБЧ) включва Болест на Крон (БК) и Улцерозен колит (УК). Това са системни, нелечими, хронични, рецидивиращи заболявания, с неясна етиология. При 65.5% от болните с ХВЗЧ открихме изразени прояви на невротизъм. 80% от пациентите в клинична екзацербация страдат от невротизъм и 50% от пациентите в ремиссия също имат невротични прояви. Нивата на серотонин в серума не се повишават при болните с ХВЗЧ, докато нивото на невропептид Y е повишено в сравнение със здравите лица. Несъмнено активността на болестта е основният фактор, който има негативно влияние върху личността при болните с БК и УК. Интересен е фактът, че половината от пациентите с ХВЗЧ в клинична ремисия все още имат невротични черти. Това може да се обясни с това, че болните са под непрекъснато напрежение в очакване на следващото влошаване, което е непредвидимо.

НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ И ПРОЯВИ:

- Panova D.G. Psychological profile in patients with Ulcerative colitis and Crohn's disease. National congress of gastroenterology in Romania, Crayova. 09-11.06.2010, 138.

*Научният отчет е приет със следните оценки по скалата на СМН: **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.*

Договор № 17-Д/2009 г. Изследване на нивата на sFas и sFasL при лица със захарен диабет тип 2 и артериална хипертония

НАУЧНО НАПРАВЛЕНИЕ: Ендокринни жлези. Сърдечно-съдова система.

ВОДЕЩ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ (ДОКТОРАНТ): д-р Николай Александров Стойнев

зачислен за редовен докторант със Заповед на Ректора №.Р-150/27.02.2007г.

Клиничен Център по Ендокринология, УСБАЛЕ “Акад. Ив. Пенчев”, Клиника по диабетология, ул. Здраве № 2, София 1431

НАУЧЕН РЪКОВОДИТЕЛ НА ВОДЕЩИЯ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ (ДОКТОРАНТ):

Доц. Цветалина Иванова Танкова, дм

БАЗОВА ОРГАНИЗАЦИЯ ЗА ИЗПЪЛНЕНИЕ НА ПРОЕКТА Клиничен Център по Ендокринология, УСБАЛЕ “Акад.Ив.Пенчев”, Клиника по диабетология

РЕЗУЛТАТИ:

Не се установиха разлики по отношение на sFas между отделните групи. Нивата на sFasL са по-ниски както в Група 1 ($p < 0,001$), така и в Група 2

($p=0,008$) в сравнение с контролната група, като не се наблюдава значима разлика в sFasL между двете групи с хипертония. Антропометричните показатели са значимо различни между отделните групи, но не се установиха значими корелации на sFas или sFasL с антропометричните показатели. Корелационният анализ показва слаба отрицателна корелация на серумните нива на sFasL с възрастта ($r=-0,187$, $p=0,04$). Предвид по-високата възраст на пациентите от Група 1 ($p=0,004$ спрямо Група 2; $p<0,001$ спрямо контролната група), за проверка достоверността на получените резултати от изследваните лица бяха подбрани 3 групи съответни по възраст. Както и при анализа на пълния брой пациенти, не се установяват статистически значими разлики в нивата на sFas между отделните групи. По отношение на sFasL се установяват по-ниски стойности както при лицата от Група 1 ($p=0,001$), така и при лицата от Група 2 ($p=0,026$), в сравнение с контролната група. Няма значима разлика в нивата на sFasL между двете групи с хипертония. Разликите в антропометричните показатели са по-слабо изразени, отколкото при анализа на пълния брой лица.

НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ И ПРОЯВИ:

- Стойнев Н, Г Кирилов, Ц Танкова. Серумни нива на sFas и sFasL при пациенти със захарен диабет тип 2 и артериална хипертония. Ендокринология, 2010 (под печат).

*Научният отчет е приет със следните оценки по скалата на СМН: **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.*

Споразумение № 1-Д/2009 г. по Договор № 17-Д/2008 г. Изследване на корелацията между експресията на генетични маркери в периферна кръв и 24-часовите стойности на артериалното налягане при лица със захарен диабет

НАУЧНО НАПРАВЛЕНИЕ: Ендокринни жлези. Молекулярна биология и генетика.

ВОДЕЩ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ (ДОКТОРАНТ: д-р Николай Александров Стойнев.

Зачислен за редовен докторант със заповед на ректора №.Р-150/27.02.2007 г.

НАУЧЕН РЪКОВОДИТЕЛ НА ВОДЕЩИЯ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ (ДОКТОРАНТ):

Доц. Цветалина Иванова Танкова, дм
БАЗОВА ОРГАНИЗАЦИЯ ЗА ИЗПЪЛНЕНИЕ НА ПРОЕКТА
 Медицински Факултет, Клиничен център по ендокринология, УСБАЛЕ
 “Акад.Ив.Пенчев”, Клиника по диабетология

РЕЗУЛТАТИ:

Изследвани са общо 36 лица (23 мъже и 13 жени), разпределени в 4 групи: 9 лица с новооткрит захарен диабет тип 2 и новооткрита артериална хипертония (група 1), 9 лица с новооткрит захарен диабет тип 2 без наличие на артериална хипертония (група 2), 9 лица с новооткрита артериална хипертония без наличие на захарен диабет (група 3), 9 нормотензивни лица без наличие на захарен диабет (група 4 – контролна група). Анализът на генната експресия е проведен с RT² Profiler™ PCR Arrays Human Atherosclerosis. Тя включва набор от 84 гена, пряко свързани с образуването на атеросклеротични плаки, 5 "housekeeping" гена, както и три контролни РНК фрагмента. При лицата със захарен диабет, по зададените критерии се установява повишена експресия на 10 гена – APOE, BAX, BCL2L1, LDLR, MMP3, MSR1, NFKB1, PDGFB, SPP1 и TGFB2. При лицата с хипертония се установява повишена експресия на FAS. Понижена експресия при хипертония се наблюдава при SERPINB2.

НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ И ПРОЯВИ:

- Стойнев Н, и сътр. Повишена експресия на COL3A1, IL4, PDGFA и RXRA в периферната кръв у лица със новооткрит захарен диабет тип 2 и артериална хипертония. (предварително съобщение) Ендокринология, 2009; 4:204-210.
- Altered expression of genes associated with atherosclerosis in peripheral blood of subjects with hypertension and type 2 diabetes mellitus.
 N.Stounev, et al. ESH 2010: 20th European Meeting on Hypertension, 2010, 18-21 June, Oslo, Norway

Научният отчет е приет със следните оценки по скалата на СМН:
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.

Договор № 6-Д/2009 г. Оценяване качеството на живот на пациенти с акромегалия и създаване на национален регистър по акромегалия

НАУЧНО НАПРАВЛЕНИЕ: Ендокринни жлези

ВОДЕЩ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ (ДОКТОРАНТ): Силвия Живкова Въндева, докторант

НАУЧЕН РЪКОВОДИТЕЛ НА ДОКТОРАНТА: проф. Д-р Сабина Захариева Захариева, дмн, УСБАЛЕ “Акад. Ив. Пенчев”

БАЗОВА ОРГАНИЗАЦИЯ: Медицински факултет, УСБАЛЕ “Акад. Ив. Пенчев”, Клиника по хипоталамо-хипофизарни надбъбречни и гонадни заболявания.

РЕЗУЛТАТИ:

Акромегалията е рядко заболяване, дължащо се най-често на хиперсекреция на растежен хормон от аденом на хипофизата. Късното откриване на заболяването, както и недобрия биохимичен контрол са причина за настъпване на необратими промени, водещи до повишена заболяемост, смъртност и влошено качество на живот при пациентите с акромегалия. За първи път в България бе създаден обширен регистър на пациентите с акромегалия, преминали през шестте ендокринологични центрове на медицинските университети в страната – 742 до началото на 2010 год. Установи се преобладаване на женския пол 62,66% жени спрямо 37,33% мъже. Средната възраст на поставяне на диагнозата бе еднаква за двата пола 43,68±11,67 спрямо 43,4±12,58 респективно. Най-голям пик на заболяемост бе наблюдаван през 80те години – 2,9 случая/милион на година. Болестността бе оценена на 48,38/милион жители. За първи път бе оценено качеството на живот при няколко групи български пациенти с акромегалия чрез специфичен за заболяването въпросник – група, попълнили анкетата в динамика, в ремисия и голяма обща независима група. Липсата на подобряване на различните скали при достигане на биохимичен контрол на заболяването насочва към наличието на допълнителни фактори, повлияващи качеството на живот. Най-вероятни, на базата на нашите резултати, са давността на заболяването, вида на прилаганата терапия – лъчелечение, брой на хирургичните интервенции, приложението на соматостатинови аналози. В заключение създаването на базата данни осигурява потенциал за голям брой бъдещи проучвания, оценяващи ефекта от приложеното лечение, смъртността, зависимостта между смъртността и качеството на живот при пациентите с акромегалия.

НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ И ПРОЯВИ:

- Вьндева С., С. Захариева, М. Андреева и сътр. Разширена база данни за ендокринните заболявания – епидемиологични данни за акромегалия. IX^{та} *Национален Конгрес по Ендокринология, 15-17 април, 2010, Пловдив*
- S. Vandeva, E. Nachev, J. Matrozoza, K. Kalinov, S. Zacharieva. Evaluation of quality of life in patients with acromegaly using the acromegaly quality of life questionnaire (AcroQoL). 12th European Congress of Endocrinology 24-28 April 2010, Prague, Czech Republic, P636.
- S. Vandeva, M. Andreeva, M. Orbetsova et al. Epidemiological characteristics of acromegaly in the Bulgarian population. 14th European Neuroendocrine Association Congress. 22-25 September 2010, Liege, Belgium. PC-14.

*Научният отчет е приет със следните оценки по скалата на СМН: **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.*

Договор № 7-Д/2009 г. Изследване на стероидни прекурсори и плазмен хромогранин А за откриване на субклинични хормонални нарушения сред пациентите с надбъбречни инциденталомии

НАУЧНО НАПРАВЛЕНИЕ: Ендокринни жлезии

ВОДЕЩ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ (ДОКТОРАНТ): д-р Владимир Василев Василев

Зачислен за редовен докторант със заповед на ректора № Р – 149 / 27. 02. 2007 Медицински Факултет, Катедра Ендокринология, Университетска Болница за Активно Лечение по Ендокринология “Акад. Ив. Пенчев”, Клиничен Център по Ендокринология и Геронтология

НАУЧЕН РЪКОВОДИТЕЛ НА ВОДЕЩИЯ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ

(ДОКТОРАНТ): Проф. Сабина Захариева Захариева, дмн

БАЗОВА ОРГАНИЗАЦИЯ ЗА ИЗПЪЛНЕНИЕ НА ПРОЕКТА Медицински Факултет, Катедра Ендокринология, УСБАЛЕ “Акад. Ив. Пенчев”, Клиничен Център по Ендокринология и Геронтология

РЕЗУЛТАТИ:

Надбъбречните инциденталомии предствалаяват тумори, открити случайно при провеждането на визуализиращи изследвания в областта на корема по поводи, които не са свързани с оценка на надбъбречната функция. До 20 % от пациентите с надбъбречни инциденталомии имат някакво субклинично хормонално нарушение, което може да се дължи както на секреция на крайни продукти от кората или медулата, така и на прекурсори на стероидните хормони. Цел на проучването: Да се установи диагностичната стойност на прекурсорите на стероидните хормони 11-дезоксикортизол, 17-ОН прогестерон и ДХЕАС за откриване на субклинични хормонални отклонения сред пациентите с надбъбречнокорови аденоми, както и на плазменния хромогранин А за доказване на невроендокринен произход на туморите. Пациенти и методи: Бяха използвани данни на 88 пациента с надбъбречни инциденталомии, 13 случая с феохромоцитом, 60 здрави лица и 47 пациенти с есенциална хипертония. 11-дезоксикортизола, 17-ОН прогестерона, кортизола и хромогранин А бяха изследвани по радиоимунологичен метод, а ДХЕАС – по електрохемилюминисцентен.

Резултати: Установи се статистическо значимо повишение на стойностите на кортизола при надбъбречните инциденталомии, но не се регистрираха разлики в нивата на прекурсорите и техните съотношения. Стойностите на хромогранин А бяха значимо по-високи при пациентите с надбъбречни аденоми в сравнение със здравите лица. Чувствителността и специфичността на метода бяха 100 % и 63 % съответно. Изводи: Дискретните ензимни нарушения при пациентите с привидно неактивни надбъбречни тумори могат да повишат сърдечносъдовите и метаболитните заболявания и трябва да се имат предвид при определянето на терапевтичното поведение. Хромогранин А е ефективен маркер за откриване на феохромоцитомии сред надбъбречните инциденталомии. Повишените му стойности при хормонесекретиращите аденоми налагат допълнителни изследвания.

НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ И ПРОЯВИ:

- V Vasilev, J Matrozoza, A Elenkova, G Kirilov, S Zacharieva. Comparison of plasma chromogranin a between patients with essential hypertension, healthy subjects and patients with pheochromocytoma, 20th European meeting on hypertension, Oslo, 18-21 June 2010. *Poster*
- Vladimir Vasilev, Dimitar Tcharakchiev, Georgi Kirilov, Iliana Atanassova, Georgi Ganchev, Tanyo Setchanov, Sabina Zacharieva. Epidemiological characteristics of incidentally found non-functioning adrenal adenomas in a single tertiary centre, 9th Scientific Meeting of ENS@T, Turin, 26-27 November, 2010. *Poster*

*Научният отчет е приет със следните оценки по скалата на СМН: **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.*

Договор № 2-Д/2009 г. Изследване на клетъчния и хуморален имунитет преди и след санация при пациенти с доказана фокална инфекция от зъбен произход. Анализ на регистрираните промени в имунния статус 6 месеца след проведено екзактно лечение на полетата на смущение в устната кухина

НАУЧНО НАПРАВЛЕНИЕ: Терапевтична стоматология; Имуна система; Инфекции. Микробиология

ВОДЕЩ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ (ДОКТОРАНТ): д-р Мариана Петрова Цекова-Янева

Зачислен за редовен докторант със заповед на Ректора № Р.98/12.02.2008г.

НАУЧЕН РЪКОВОДИТЕЛ НА ВОДЕЩИЯ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ (ДОКТОРАНТ):

Проф. Ангелина Илиева Киселова-Янева, дмн

БАЗОВА ОРГАНИЗАЦИЯ ЗА ИЗПЪЛНЕНИЕ НА ПРОЕКТА

Факултет по Дентална Медицина, Катедра по Образна и Орална Диагностика

РЕЗУЛТАТИ:

Абсолютният брой и процентните съотношения на основните лимфоцитни субпопулации (Т, В и NK клетки), както и нивата на общите имуноглобулини (IgG, IgA, IgM), в периферна кръв нямат диагностично значение при пациенти с хронична одонтогенна инфекция.

Хроничната одонтогенна инфекция е свързана с генерализирана имунна активация, изразяваща се в:

- Повишен интензитет на експресия на активационния маркер CD69 на повърхността на NK клетките в периферна кръв.
- Повишен брой CD38 молекули върху Т хелперните клетки в периферна кръв

Хроничната одонтогенна инфекция е свързана с преобладаващ Th1 профил на имунния отговор (повишено съотношение IFN- γ / IL-4). Санирането на огнищната инфекция от зъбен произход не води до промяна в нивата на общите имуноглобулини, абсолютния брой и съотношенията на основните циркулиращи лимфоцитни популации. Лечението на хроничната инфекция от зъбен произход води до:

- Понижаване нивото на имунна активация.
- Промяна на цитокиновия профил от Th1 към Th2 тип.
- Повишаване нивото на инхибиращи регулаторни CD4 Т клетки (CD25^{high}CD127^{low}), което е в обратно корелация със съотношението Th1/Th2.

Навременното саниране на огнищната инфекция от зъбен произход и свързаното с това затихване на имунната активация е добра превантивна мярка срещу развитието на хронични системни нарушения. Локалната реактивност в областта на санираните активни огнища от зъбен произход при клинично здрави пациенти показва повишена реактивност при контролните прегледи в 51,5%. Общата реактивност на организма обаче при същите пациенти, измерена с показателите на клетъчния и хуморален имунитет, показва значима разлика преди и след санацията.

НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ И ПРОЯВИ:

- Цекова-Янева МП, А Киселова, К Дечев. Системен имунен отговор преди и след санация на пациенти с доказани полета на смущение от зъбен произход Проблеми на денталната медицина, том XXXV/2009 – част II, стр. 42-51.
- Цекова-Янева МП, А Киселова. Връзка между алоpecia ареата (alopecia areata) и полетата на смущение от зъбен произход – описание на клиничен случай, Проблеми на денталната медицина, под печат

- Цекова-Янева МП. Ефект от лечението на апикалните периодонтити върху нивата на серумните интерлевкини – 4 и 10 (IL-4 И IL-10) и Th1/Th2 цитокиновия профил, Проблеми на денталната медицина, под печат
- Цекова-Янева МП. Регулаторни Т-клетки (CD25^{hi}CD127^{low} T regulatory cells.) в серума на пациенти с хронична орална инфекция, Проблеми на денталната медицина, под печат
- Cekova MP, A Kisselova. The Role Of Inflammatory Mediators In The Pathogenesis Of Dental Inflammatory Processes – A Review Of The Literature, 20 Annual Assembly of IMAB, Varna, Bulgaria, 6-9 may, 2010, p.28
- Cekova MP et al. Treatment Of Patients With Focal Oral Infection Correlates With High Peripheral Blood Levels Of IL-10, IL-4, IL-2 And CD25hiCD127low T regulatory cells, 20 Annual Assembly of IMAB, Varna, Bulgaria, 6-9 may, 2010, p.28

*Научният отчет е приет със следните оценки по скалата на СМН: **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.*

Договор № 18-Д/2009 г. Роля на локалните етиологични фактори (алергия към дентални материали, кандида-инфекция, промени в слюнката, промени във вкуса) в развитието на "синдрома на пареща уста" (Burning Mouth Syndrome (BMS))

НАУЧНО НАПРАВЛЕНИЕ: Терапевтична стоматология; Геронтология; Инфекции. Микробиология

ВОДЕЩ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ (ДОКТОРАНТ): Д-р Радост Великова Великова,

Зачислен за редовен докторант със заповед на ректора № Р-97./ 12.02.2008 г.

НАУЧЕН РЪКОВОДИТЕЛ НА ВОДЕЩИЯ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ

(ДОКТОРАНТ): Проф. Ангелина Илиева Киселова-Янева, дмн, Факултет по дентална медицина, бул. Г. Софийски № 1, София

БАЗОВА ОРГАНИЗАЦИЯ ЗА ИЗПЪЛНЕНИЕ НА ПРОЕКТА: Катедра „Образна и орална диагностика“, Факултет по дентална медицина

РЕЗУЛТАТИ:

Burning mouth syndrome (BMS) се характеризира с парене, болка в лигавицата, без видими признаци на промени по лигавицата. Предполага се участието на много етиологични фактори: локални, системни, психогенни. Целта на това проучване е да се оценят локалните фактори, които повлияват симптомите на парене в устата. Общо 116 пациенти (90 жени и 26 мъже) бяха

изпратени в Катедрата по образна и орална диагностика на Факултета по дентална медицина за консултации по отношение на орален дискомфорт (сухота в устата, парене и променен вкус). Пациентите бяха разделени на три групи BMS пациенти, ОВ пациенти и контролна група. На всеки пациент беше снета анамнеза и направен интраорален преглед. На пациентите бяха направени алергологични тестове за алергия към дентални материали и беше измерен корозионния потенциал. Параклиничните методи включваха микробиологично изследване на слюнка и гърлен секрет. Изследвана бе стимулирана слюнка, чрез теста Saliva check buffer за количество, рН и буферен капацитет. От направените епикутанни алергологични тестове се установява, че 56,3 % от BMS групата показа алергия поне към един от изследваните алергени, при пациентите от ОВ групата 68,8 %, а от контролната група 41, 4 % показаха положителни резултати. Нашите резултати от микробиологичното изследване показват, че при 16,8% от пациентите с BMS се открива Candida инфекция. Резултатите от теста на слюнката показват, че групата на пациентите с BMS се характеризира с нормално отделяне на слюнка в 40, 7 % от случаите, групата ОВ в 71,4 % от пациентите, а при контролите в 57, 1% от изследваните пациенти. Само 14,1% от BMS пациентите имаха повишени стойности на корозионен потенциал. Проучването показва, че при изследваните от нас пациенти Burning mouth syndrome не може да се изключи участието на локалните фактори. Внимателни и задълбочени клинични и лабораторни изследвания са необходими за поставяне на диагноза BMS.

*Научният отчет е приет със следните оценки по скалата на СМН: **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.*

**КОНКУРС „СТИМУЛИРАНЕ НА НАУЧНИТЕ ИЗСЛЕДВАНИЯ В
ОБЛАСТИ С ПОСТИГНАТИ ВИСОКИ ПОСТИЖЕНИЯ’2009”**

МЕДИКО-БИОЛОГИЧНА ОБЛАСТ**Договор № 2-С/2008 г. Ефекти на каспазни инхибитори изолирани от билкови екстракти върху сигнално- трансдукционните пътища при моделни клетъчни системи****ВОДЕЩ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ:** проф. Ваньо Иванов Митев, дбн**ЧЛЕНОВЕ НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ЕКИП:**

- Гл.ас. Албена Тодорова, Доктор
- Гл.ас. Силвия Георгиева Календерова
- Екатерина Маринова Николова, Доктор, биолог
- Антония Руменова Исаева, Доктор, биолог
- Бистра Росенова Бенкова, Доктор, химик
- Тихомир Тодоров, докторант
- Диана Атанасова Папазова, студент
- Руска Петрова Шушкалиева, студент

БАЗОВА ОРГАНИЗАЦИЯ: Медицински Факултет, Катедра Медицинска Химия и Биохимия,**РЕЗУЛТАТИ:**

Водно-алкохолни екстракти на известни в традиционната медицина билки с български произход- *Tribulus terrestris* (ТТ) (бабини зъби, трибузан) *Cotinus coggygia* (смадлика), *Tanacetum vulgare* (вратика), *Geranium sanguineum* (KZ) (кръвен здравец), *Cichorium intybus* (цикория) бяха тествани за антикаспазна активност. Установено бе, че екстрактът от *Geranium sanguineum* силно инхибира ензимната активност. Подобен ефект бе наблюдаван и за екстракта от *Tribulus terrestris*, но в по-малка степен изразен. Двата екстракта които показаха антикаспазна активност бяха подложени на системен фракционен хроматографски анализ с цел изолиране на активните инхибитори. От екстракта на ТТ бе изолиран един инхибитор, а при KZ бяха идентифицирани две вещества притежаващи антикаспазна активност. Тези вещества бяха тествани за инхибиторна активност спрямо набор от 10 каспази. Получените данни показват, че инхибитора от ТТ няма селективност и практически инхибира всички тествани каспази в приблизително еднаква степен. Каспазните инхибитори от KZ показаха висока специфичност спрямо каспаза 3 и 7 – изпълнителни каспази, с три порядъка по-ниска активност по отношение на активиращите каспази (8 и 9) и практически не инхибират каспази 1 и 5 които участват в регулацията на възпалителните процеси. Получените кинетични данни за типа на инхибиране показват, че става дума за така наречените бавно свързващи се инхибитори. Тези първоначални данни ни дават основание да смятаме, че става дума за алостерен тип на инхибиране при който инхибитора не се свързва с активният център на ензима, а в друг

участък от ензимната молекула като по този начин нарушава активната конформация на ензима. Изследвания за установяване на химичната природа на инхибиторите бяха проведени чрез мас спектроскопия. На настоящият етап бе установено, че изолираните от нас инхибитори са полифенолни вещества (каемпферол и дихидрокверцитин (таксофолин)) които имат гликозидна част в молекулата си. Свързването на инхибиторите от KZ с каспаза 3 бе изследвано чрез биоконпютърно моделиране, които потвърждават предполагаемият алостерен модел на инхибиране. Екстракта от ТТ бе тестван върху моделни клетъчни линии. Резултатите показват, че екстракта има ниска токсичност спрямо нормални клетки и активира интензивна апоптоза при туморни линии. На базата на изолираните вещества могат да се разработят нови препарати за третиране на социално значими заболявания, които са свързани с протичането на аномална апоптоза.

НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ И ПРОЯВИ:

- Benkova B, Lozanov V, Ivanov IP, Mitev V. Evaluation of recombinant caspase specificity by competitive substrates(2009),Analytical Biochemistry 394 (1), pp. 68-74
- B. Benkova, V. Lozanov, IP Ivanov, C Naydenov, V Mitev. Non conventional HPLC approach for caspase-3 assay by 2-aminoacidone labeled peptide substrate, Anal. Bioanal. Chemistry (submitted)
- B Benkova, V Lozanov, IP Ivanov, L Kasabova, D Svinarov, V Mitev. Isolation of new potential caspase-3 inhibitor from medicinal plant -Geranium sanguineum, (poster) 4th Summer Course on Mass Spectrometry in Biotechnology and Medicine, (July, 2009) Dubrovnic, Croatia.

Научният отчет е приет с **ОТЛИЧНА** оценка по скалата на СМН.

Договор № 1-С/2008 г. Молекулярно-генетични проучвания върху антимикробната резистентност: механизми и разпространение при медицински значими бактерии през последните пет години в България

ВОДЕЩ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ: проф. д-р Иван Гергов Митов, дмн

ЧЛЕНОВЕ НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ЕКИП:

- Доц. Лена Петрова Сечанова, дм
- Доц. Людмила Боянова Георгиева, дм
- Гл.ас. Райна Цветанова Гергова, дм
- Гл.ас. Румяна Донкова Марковска, дм
- Гл.ас. Тая Василева Стратева, дм
- Дафинка Атанасова Момчева, студент

БАЗОВА ОРГАНИЗАЦИЯ: МФ, Катедра медицинска микробиология

РЕЗУЛТАТИ:

Направено е проучване на разпространението и водещите механизми на резистентност при проблемни шамове *Streptococcus pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Helicobacter pylori* и *Moraxella catarrhalis*, причинители на тежки локални и системни инфекции в обществото и лечебните заведения в България през последните 5 години (2004-2009), събирани от университетски болници и лаборатории на Медицинските университети в София, Пловдив, Варна и Плевен. Микробиологичният анализ на МИК стойностите и определяне на резистентния профил при 443 щама *S. pneumoniae* изследвани за периода 2006-2009 показва, че пеницилинът, ампицилинът или амоксицилинът все още са първа линия етиотропни средства за пневмококовите инфекции с изключение на менингита докато при пневмококов менингит са трето-генерационните цефалоспорици - цефотаксим/цефтриаксон. Чрез PCR при 170 щаме е доказано, че преобладаващата причина за резистентност е наличието на *ermB* гена (62.4%, MLS тип резистентност към макролиди, вкл. Клиндамицин). *Mef E* ген беше открит при 32.4% - M тип резистентност само към макролиди. Девет щаме (5.3%) показаха наличие и на двата гена. Ефлукс механизмът на макролидна резистентност, който преобладаваше у нас до 2005, отстъпи място на широко застъпение в момента MLS_B фено- и генотип определян от *ermB* ген и модификация на мишената. Промяната се дължи на широкото разпространение понастоящем на три MLS тип клона, множествово резистентни, от серотип 19A, 19F и 6B. Изследванията на 146 инвазивни и респираторни щаме *S. pneumoniae* изолирани през периода 1998 - 2009 г.от деца на възраст от 1 месец до 14 години (77% са до 5 години) доказаха 24 серотипа/серогрупи. Най-често срещаните серотипове в България са включени във формулите на конюгираните пневмококови ваксини (PCV). Резултатите показаха, че пневмококовите ваксинални серотипове включени в 7- и 10-и 13-валентните конюгираните ваксини причиняват съответно 54,1%, 66.4% и 83% от пневмококовите инфекции сред изследваните 146 деца. Включването на 10-или 13 валентните PCV в имунизационния календар у нас, освен рязко спадане на заболяемостта, ще доведе и до ограничаване разпространението на резистентните към антибиотици шамове и молекулярно-генетични клонове в България. Анализът на молекулярно-генетичното сродство на еритромицин-резистентните шамове след типирание с PFGE показа, че при *ermB* ген преобладават PFGE клонове: 19A, 19F и 6B с еднакъв серотип, антибиотико-резистотип и PFGE фингърпринти. При шамовете с *mef E* ген преобладават PFGE клонове от серотип 14 и 6A. За пеницилин-резистентните шамове преобладаваха два PFGE клона от серотип 23F и 9V на *S. pneumoniae*. Серотиповете от тези основни макролид- и пеницилин-резистентни клонове са включени в състава на PCV. Първичната резистентност на *H. pylori* беше в рамките на Европейските данни, малко по-висока към amoxicillin and

tetracycline и по-ниска към metronidazole при децата. Точковата мутация A2143G, свързана с резистентност на *H. pylori* към clarithromycin беше три пъти по-честа от A2142G. Честотите на резистентност към clarithromycin и metronidazole бяха високи (>44%). Необичайната множествена (тройна и четворна) антибактериална резистентност в *H. pylori* беше открита в 3.9% от всички щамове. През последните години се установява бързо нарастване на бета-лактамаза продуциращите *M. catarrhalis*. 115 щама от болни и здрави бяха изследвани с МИК към 17 антимикробни средства от различни групи. Висока резистентност (98.26%) беше установена към пеницилин G, аминопеницилини и първа генерация цефалоспорици. Всички изолати *M. catarrhalis* бяха чувствителни към комбинацията аминпеницилин/инхибитор на бета-лактамаза, Ceftazidime, Ceftibuten, Ciprofloxacin и Gentamicin. Чувствителността към Azithromycin, Clarithromycin, Tetracyclin и Thrimethoprim/Sulfomethoxazole беше намалена с 6-9%. При 113 щама, позитивни с тест за цефиназа беше доказано наличие на гени bro, кодиращи BRO1 или BRO2 бета-лактамаза, респ. в 92,92 % и 7,07%. Наличието на bro1, корелираше с по-високи нива на МИК към Penicillin в сравнение с изолатите с bro2, а също така преобладаващо се срещаше в болни.

НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ И ПРОЯВИ:

- Сечанова Л, А Александрова, И Хайдушка, М Средкова, К Божкова, И Митов. Очакван ефект на конюгираните *Streptococcus pneumoniae* ваксини за превенция на пневмококовите инфекции сред децата в България. Практическа педиатрия. 2009;3: 3-6.
- Boyanova L, Markovska R, Yordanov D, Marina M, Ivanova K, Panayotov S, Gergova G, Mitov I. High prevalence of virulent *Helicobacter pylori* strains in symptomatic Bulgarian patients. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2009; 64 (4): 374-380.
- Boyanova L. Prevalence of multidrug-resistant *Helicobacter pylori* in Bulgaria. *J. Med. Microbiol*. 2009; 58 (Pt 7): 930-935.
- I Mitov, T Strateva, B Markova. Prevalence of virulence genes among Bulgarian nosocomial and cystic fibrosis isolates of *Pseudomonas aeruginosa*. *Braz. J. Microbiol*. 2010; 41: in press.
- T Strateva, G Petrova, P Perenovska, I Mitov. Bulgarian cystic fibrosis *Pseudomonas aeruginosa* isolates: antimicrobial susceptibility and neuraminidase-encoding gene distribution. *J Med Microbiol*. 2009; 58 (5): 690-692.
- Т Стратева, И Митов, Г Петрова, П Переновска. Антимикробна чувствителност на респираторни изолати *Pseudomonas aeruginosa* от пациенти с муковисцидоза. *Наука Пулмология*. 2009; г. IV, брой I: 31-34.
- Т Стратева, Г Петрова, И Абрашев, Р Енева, С Енгибаров, Б Маркова, И Митов. Респираторни изолати *Pseudomonas aeruginosa* от пациенти с муковисцидоза: антимикробна чувствителност и прогностично значение на продуцираната неуранидаза в еволюцията на белодробните инфекции. VII Национален Конгрес по Клинична микробиология и Инфектология на

Българската Асоциация на Микробиолозите с международно участие. Интерхотел Велико Търново, 8-10 май 2009 г. стр. 26.

- Т Стратева, Г Петрова, П Переновска, И Абрашев, И Митов. Проучвания върху антимикробната чувствителност и неураминидазната продукция на клинични изолати *Pseudomonas aeruginosa* от пациенти с муковисцидоза. X Юбилейна Национална Конференция за ОПЛ и педиатри с международно участие. Слънчев бряг, 22 – 24 май 2009 г. стр. 34.

Научният отчет е приет с **ВИСОКА** оценка по скалата на СМН.

Договор № 3-С/2009 г. - Влияние и ефекти на хомоцистенна съдържател се в храни и напитки върху хомоцистенновия статус на организма. Моделни изследвания.

ВОДЕЩ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ: Проф. Ваньо Иванов Митев, дбн

ЧЛЕНОВЕ НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ЕКИП:

- Силвия Руменова Русева, докторант, Кат. Медицинска Химия и Биохимия
- Гл.ас. Силвия Георгиева Календерова, Кат. Медицинска Химия и Биохимия
- Екатерина Маринова Николова, дб, Кат. Медицинска Химия и Биохимия
- Антония Руменова Исаева, дб, Кат. Медицинска Химия и Биохимия
- Петя Павлова Маркова, биолог, Кат. Медицинска Химия и Биохимия
- Деян Мирослав Попов, студент
- Орлин Орлинов Павлов, студент
- Красимира Орлинова Атанасова, студент

БАЗОВА ОРГАНИЗАЦИЯ: Медицински Факултет, Катедра Медицинска Химия и Биохимия

РЕЗУЛТАТИ:

Хомоцистенът (Hcy) е сяра съдържача аминокиселина с важни физиологични функции и висока биологична активност. Повишената плазмена концентрация на хомоцистен е независим рисков фактор за сърдечно-съдови инциденти и се свързва с различни заболявания, включително бъбречна дисфункция и неврологични заболявания. Не са правени проучвания за възможната връзка между високите нива на Hcy и приема му от хранителни източници. Целта на това проучване бе да се изследва метаболизма на хомоцистенна в плазмата и урина на плъхове, използвайки деутериран Hcy, внесен външно чрез мас спектрометрия. Експериментите бяха извършени в четири групи животни, всяка от по 7 плъха. Животните от първата (WR - нормотензивни) и третата група (SHR-спонтанно хипертензивни) получаваха питейна вода, докато плъховете от втората (WR + Hcy) и четвърта групи (SHR + Hcy) получаваха по 3,47 мг дневно, изотопно белязан хомоцистен, разтворен в питейната вода в

продължение на 5 дени. Плазмата и урината бяха анализирани за хомоцистеин, цистеин, метионин, глутатион, SAH, SAM и техните изотопно белязани форми. Всички анализи бяха извършени на LTQ Orbitrap © Discovery оборудвани с Surveyor® HPLC система и IonMax ® модул електроспрей йонизация (ThermoScientific Co, САЩ). Анализите показват, че екзогенно внесеният хомоцистеин се метаболизира при плъхове. Получените данни показват, че той се метаболизира и по двата възможни пътя – трансметиране и транссулфониране, защото бе доказано наличие на метаболити на екзогенния хомоцистеин – изотопно белязани цистеин и метионин в плазма и урина. Бе установено, че изотопно белязаният цистеин се метаболизира в глутатион и вероятно участва в синтеза на белтъци. При двата типа плъхове бяха наблюдавани съществени отличия в метаболизма на екзогенния хомоцистеин. Екзогенният хомоцистеин не оказва влияние на екскрецията на хомоцистеина и метаболитите му в урината.

НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ И ПРОЯВИ:

- Silviya Ruseva, Anelia Vasileva, Dean Popov, Hristo Angelov, Investigation of metabolism of exogenous homocysteine in rat's plasma, (poster), X International Congres of Medical Sciences, Sofia 2011
- D. Popov, Svilena Ognianova, Christo Angelov, Bogdan Iliev, Silviya Ruseva, Anelia Vasileva, Renal excretion of homocysteine after homocysteine loading in spontaneously hypertensive rats (oral presentation) X International Congres of Medical Sciences, Sofia, 2011
- Русева С, Василева А, Лозанов В, Митев В. Мас спектроскопски метод за изследване на метаболитите на хомоцистеин в плазма и урина от плъхове, (лекция), X национална конференция по химия за студенти и докторанти, София, май 2011

Научният отчет е приет с **ВИСОКА** оценка по скалата на СМН.

SCIENTIFIC PROJECTS 2008 – 2009

WITH FINANCIAL SUPPORT OF

MEDICAL UNIVERSITY - SOFIA

MEDICO-BIOLOGICAL AREA**Contract Nr.17/2008 Role of the genetic variants of ABCA4 gene for the development of age related macular degeneration (ARMD) and estimation of the associated risk for the disorder in the Bulgarian Population****LEADING SCIENTIST:** Prof. Ivo Marinov Kremensky, MD, PhD**RESEARCH TEAM:**

- Dr. Kunka Nikolova Kamenarova, PhD, MMC, MU-Sofia
- Assist. Prof. Radka Petrova Kaneva, PhD, Dept. of Medical Chemistry and Biochemistry and MMC
- Assoc. Prof. Silvia Zdravkova Cherninkova, PhD, DSc Dept. of Neurology
- Dr. Alexander Hugo Oskar, PhD student, medical doctor, Dept. of Neurology
- Stanislava Ivanova Dimitrova, Msc. technician, biotechnologist, MMC

ORGANIZATION UNIT: National Genetic Laboratory, UH of Obstetrics and MMC**RESULTS (abstract):**

The current investigation included 12 patients with AMD (7 of Bulgarian, 5 with Jewish Origin). After DNA isolation, all 50 exons, including exon-intron boundaries of the ABCA4 gene have been analyzed with direct sequencing. In total 26 different polymorphisms and rare variants have been discovered, 11 in the coding region and 15 in the introns. Two new variants, not previously described have been found, both synonymous changes in exon 13 (Asp644Asp) and exon 31 (Thr1537Thr). Some of the variants have been found only in the Bulgarian patients (rs4147830), while others only in the Jewish sample (rs4147887). Six of the synonymous nucleotide changes (Leu1894Leu, Leu1938Leu, Pro1948Pro, Ile2023Ile, Ile2083Ile, Asp2095Asp) are polymorphisms that have no influence on the AMD. They are found with frequencies between 4.17 and 87.5% in the current sample. One of the non-synonymous changes His423Arg is also considered polymorphism, as it is quite frequent in different populations, as well as healthy controls. The other missense mutation Ser2255Ile has also been previously described and found in affected with AMD, STGD and arCRD from different populations. Despite the small sample size, the results of the current study support the findings in investigation of ABCA4 gene in patients with AMD. We could conclude that mutations in ABCA4 do not have major impact on the predisposition of AMD in the studied sample.

SCIENTIFIC PRESENTATIONS AND PUBLICATIONS:

- Oskar A, Cherninkova S. Neuroophthalmologic symptomatology in patients with optical nerve lesions. Neurology. 2009. In the press.
- Oskar A. Analysis of computer perimetrical findings in patients with lesions of optical vessels. Neurosonography and brain hemodynamics. 2009; 1: 35-39.
- Oskar A, Cherninkova S. Analysis of clinical characteristic in patients with acute optical neuritis. Bulgarian Neurology. 2008; 2: 68-71.
- Kamenarova K, Cherninkova S, Prescott Q, Durán M.R., Krishna A, Valdés Sánchez ML, Oscar A, Kaneva R, Kremensky I, Chakarova Ch, Tournev I, Bhattacharya Sh. A novel locus for autosomal dominant cone-rod dystrophy in a family of Gypsy origin 2009 ASGH Annual Meeting, Hawaii, October 20-24, 2009

- Oskar A, Cherninkova S. Clinical characterization of optical neuritis and associations with multiple sclerosis. Varna. 04.10.2008
- Cherninkova S. Phenotype characterization of autosomal dominant and X-linked retinitis pigmentosa in Gypsy families. Neuroophthalmologic diagnostic of some neurological and eye diseases. 2009, Bulvest, Sofia, 124-143.

Contract Nr.11/2008 Contribution of proximal retinal neurons to the genesis of electroretinogram

LEADING SCIENTIST: Asoc. Prof. Elka Borislavova Jordanova-Popova, MD

RESEARCH TEAM:

- Asoc. Prof. Petia Nikolova Kupenova, MD, Dept. of physiology
- Assist. Prof. Serafim Dimitrov Tabakov, Dept. of electronic engineering, Faculty of Electronic Engineering and Technology, Technical University of Sofia
- Assist. Prof. Desislava Alexandrova Alexandrova, Dept. of physiology
- Dobrin Rosinov Kolarov, student

ORGANIZATION UNIT: Dept. of Physiology, Medical Faculty, MU-Sofia

RESULTS (abstract):

In this study the contribution of the proximal retinal activity to the genesis of frog ERG b- and d-waves was investigated under different conditions of light adaptation. The activity of the proximal retina was blocked by using high dose (1 mM) of glutamate agonist N-methyl-D-aspartate (NMDA) and the effects of NMDA on the V-log I function of the ERG waves were studied in dark and light adapted eyes. We obtained that the effects of NMDA depended on the type of photoreceptor input. In rod-dominated ERG the b-wave amplitude was decreased by NMDA, but that of the d-wave remained unchanged. In cone-dominated ERG the b-wave amplitude was increased, while the d-wave amplitude was decreased. Thus, the b/d amplitude ratio was decreased in rod-dominated, but increased in cone-dominated ERG. Our results indicate that the activity of the proximal retinal neurons directly contributes to the generation of the rod-mediated b-wave and the cone-mediated d-wave. These results support the suggestion that the b/d amplitude ratio would be changed in an opposite way in the rod- and cone-dominated ERG, when the function of the proximal retinal neurons is compromised.

SCIENTIFIC PRESENTATIONS AND PUBLICATIONS:

- Popova E, P Kupenova. Contribution of proximal retinal neurons to b- and d-wave of frog electroretinogram under different conditions of light adaptation. Vision Research 49 (2009) 2001-2010.

Contract Nr.21/2008 Immunocytochemical study of glutamate NMDA receptors in the retina of lower vertebrates

LEADING SCIENTIST: Prof. Liliya Vitanova, MD, DSc.

RESEARCH TEAM:

- Assoc. prof. Petia Kupenova, PhD, Dept. of Physiology

- Malina Bankova, PhD student, Dept. of Anatomy
- Iliyana Alexandrova, medical student

ORGANIZATION UNIT: Dept. of Physiology, Medical Faculty, MU-Sofia

RESULTS (abstract):

The NMDA receptors are ionotropic glutamate receptors that are involved in many functions in the nervous system and in the retina in particular. Dysfunction of the NMDA receptor-mediated neurotransmission is thought to underlie a variety of pathological states. The NMDA receptors are composed of NR1 and NR2 subunits. These receptors are well studied in mammalian retina where they are found mainly in the inner plexiform layer (IPL). However, scanty information exists about these receptors in the lower vertebrate retinas, which are often used as models in physiological and clinical research. That's why the aim of the present study was to investigate immunocytochemically the NR1 and NR2 subunit of the NMDA receptors in frog retina. Three primary antibodies against different splice variants of NR1 subunit as well as three primary antibodies against NR2A and NR2B subunits were used. All antibodies caused well expressed labeling with punctate character, located in both outer (OPL) and inner plexiform layer (IPL) of the retina. Some sections were double labeled against NR1 and NR2 subunits. The results obtained with double labeling showed that different combinations of NR1 and particular types of NR2 subunits may exist, which is indicative of existence of several subtypes of NMDA receptors.

SCIENTIFIC PRESENTATIONS AND PUBLICATIONS:

- Vitanova LA, PN Kupenova. Immunocytochemical study of the NR1 subunit of the NMDA receptor in frog retina. *Compt Rend Acad Bul Sci*, 2009 (in press).
- Vitanova LA, PN Kupenova. Immunocytochemical study of NMDA receptors in frog retina. Scientific session of the Bulgarian Physiological Society devoted to Gidikov, Penchev and Belcheva. 27 May 2009. Sofia

Contract Nr.22/2008 Clarifying the interaction between PKD1/PKC μ and ERK1/2 in the process of regulation of proliferation in the human epidermal keratinocytes

LEADING SCIENTIST: Silvia Georieva Kalenderova, MSc

RESEARCH TEAM:

- Antonia Rumenova Isaeva, MSc
- Prof. Vanio Ivanov Mitev, MD, PhD, DSc

ORGANIZATION UNIT: MU-Sofia, Faculty of medicine, Dept. of Medical chemistry and biochemistry

RESULTS (abstract):

The purpose of this study was to elucidate the role of PKD in human keratinocyte proliferation and to investigate possible PKD1/ERK1/2 interactions in this process. Knockdown of PKD1 (protein kinase D1), using antisense oligo-nucleotide and siRNA, led to significant inhibition of keratinocyte proliferation which is caused by increase in ERK1/2 (extracellular signal-regulated kinase1/2) phosphorylation (activity). We can conclude the obtained results that the high activity of ERK1/2 in human keratinocytes leads to cell differentiation, whereas lower ERK1/2 activity leads their proliferation. With this we show for

the first time that ERK1/2 are inducible enzymes in human keratinocytes, and probably the initiation of keratinocyte differentiation is the signal for their increased expression.

Contract Nr.35/2008 Investigation of the functional interaction between the Rho GTPase - Rac1, the autocrine growth factor - HB-EGF and the transcription factor – c-Myc in the context of the physiological regulation of normal human keratinocytes

LEADING SCIENTIST: Ekaterina Marinova Nikolova, PhD

RESEARCH TEAM: Prof. Vanio Ivanov Mitev, MD, PhD, DSc

ORGANIZATION UNIT: Dept. of Chemistry and Biochemistry, MU-Sofia

RESULTS (abstract):

The functions of the autocrine growth factor HB-EGF, the Rho guanosine triphosphatase Rac1 and the transcription factor c-Myc have been extensively studied in epidermal keratinocytes. Each of the three proteins has been found to mediate both pro proliferative and pro migratory effects and to accelerate the process of wound healing. Although the established functions of HB-EGF, Rac1 and c-Myc appear to complement one another the possible functional connection between the three proteins has never been examined. Here we established for the first time the existence of a functional link between HB-EGF, Rac1 and c-Myc. We found that siRNA-mediated Rac1 knock down in growing human keratinocytes causes accumulation of the endogenous HB-EGF protein and inhibits c-Myc-Ser62/Thr58 phosphorylation. We first observed that the treatment with exogenous HB-EGF induces Ser62/Thr58 phosphorylation of c-Myc and this effect is mediated by Rac1. Our results suggest the existence of HB-EGF-Rac1-c-Myc axis in human keratinocytes proliferation and migration.

Contract Nr.1/2008 Effects of reduction of CK α or CK2 α' by siRNA on proliferation and MAPK activity in normal human epidermal keratinocytes

LEADING SCIENTIST: Antonia Rumenova Isaeva, MSc

RESEARCH TEAM:

- Silvia Georieva Kalenderova, MSc
- Vanio Ivanov Mitev, MD, PhD, DSc

ORGANIZATION UNIT: MU-Sofia, Faculty of medicine, Dept. of Medical chemistry and biochemistry

RESULTS (abstract):

Here we reported for the first time the successful reduction of CK2 catalytic subunit isoforms by the RNA-interference technique in normal human epidermal keratinocytes. Knock down of CK α or CK2 α' by siRNA resulted in 50% reduction of CK α expression and 40% reduction of CK2 α' expression. Additionally, the RNA-interference technique-caused effects on endogenous CK2 activity were assayed. Reduced CK α expression triggered 40% lower CK2 activity, while knock down of CK2 α' resulted in 50% suppression of CK2 activity. To evaluate the terminal effects of reduced expression of individual isoforms of

catalytic CK2 subunits keratinocyte proliferation was determined. siRNA α and siRNA α' suppressed keratinocyte proliferation in the same rate. Only 25% of siRNA α -treated keratinocytes were proliferating and proliferated activity of siRNA α' -treated cells was 22% from control. The antiproliferative effect was accomplished with a decreased ERK1/2 activity.

Contract Nr.44/2008 Investigation of specificity of gamma-secretase inhibitors on beta-amyloid peptide

LEADING SCIENTIST: Kroum Kroumov Hristov, MD, PhD

RESEARCH TEAM:

- Vanio Ivanov Mitev, MD, PhD, DSc

ORGANIZATION UNIT: Faculty of medicine, Dept. of Medical chemistry and biochemistry

RESULTS (abstract):

At present it is considered that Alzheimer's disease due to various defects leading to increased production, increased aggregation or possibly reduced clearance of β -amyloid peptides. These defects lead to accumulation: first high-aggregated amyloid β -42 and later β -amyloid peptide 40. Described are four classes of drugs that affect Alzheimer's disease: (i) protease inhibitors partially lowering the activity of enzymes (β - and γ -Secretase) which split the β -amyloid from / ZARR (p) substances that bind to extracellular β -amyloid and its prevent aggregation into cytotoxic amyloid fibrils, (ii) brain-specific anti-inflammatory drugs that block the activation of the microglia, the release of cytokines and acute-inflammatory response occurring in affected brain regions, and (iv) substances such as antioxidants, neuronal calcium channel blockers or antiapoptotic agents that interact with the mechanisms of β -amyloid-initiated neurotoxicity. The purpose of this study was to investigate inhibitors on γ -Secretase effect of a group of substances on cell expressing APP751 HEK293 cells. Through specific sites of action of γ -Secretase the β -amyloid protein ELISA kits it is showed the inhibitory effect on a group of substances that have the potential γ -Secretase inhibitory function and are synthesized in the Dept. of Organic Chemistry, Chemical Technology and Metallurgy University under the direction of Prof. L. Vezekov. Used the following methods: (i) cell-culturing cells expressing APP751 HEK293, and (ii) ELISA (solid-phase sandwich enzyme-linked immunosorbent assay) for human β -amyloid protein. This project has practical and theoretical focus. Exploring the inhibitory effect of these substances on γ -Secretase will be selected those with high activity as therapeutic agents. Also this study contributes for full clarification of the function γ -Secretase and its specificity on the substrate.

Contract Nr.9/2008 Effects of caffeine in a chronic mild stress model of depression in mice

LEADING SCIENTIST: Prof. Krassimira Simeonova Yakimova, MD, PhD, DSc,

ORGANIZATION UNIT: Dept. of Pharmacology and Toxicology, Medical Faculty.

RESULTS (abstract):

The present study was carried out to elucidate dose-dependent effects of caffeine on male ICR mice exposed to unpredictable chronic mild stress (UCMS) as a valid model of

depression. The UCMS was based on the procedure originally designed by Willner et al. (1997) and adapted to mice. UCMS-treated group was subjected two times daily for a period of 5 weeks to one of the following stressors: damp sawdust, cage tilting (45°C), inversion of light/dark cycle, social stress, one overnight period of limited access to food and water, one period of continuous overnight illumination. In unstressed mice, caffeine affects an immobility time in the Forced Swim Test (FST) in a dose-dependent manner ($p < 0.001$). The UCMS regimen induced a degradation of the state of the fur and a depressive-like effect in FST ($p < 0.05$). Caffeine (20 and 40 mg/kg, i.p.) appeared to reverse the depressive-like behavior characterized UCMS-treated mice ($p < 0.005$). We have not shown clear anxiety-like effect of caffeine in non-stressed ICR mice though the dose of 40 mg/kg exhibited such a tendency. UCMS can induce depression-like phenotypes without exacerbating anxiety. However, UCMS-treated mice exposed to the higher dose of caffeine (40 mg/kg) displayed an increase in the anxiety-like behaviour in the Elevated Plus Maze (EPM) ($p < 0.05$). Caffeine at a dose of 40 mg/kg reversed the UCMS-induced hyperlocomotion expressed by an increase in the total number of arm entries in UCMS-controls ($p < 0.05$). In nonstressed mice caffeine at doses of 2 and 20 mg/kg increased exploration in the Hole Board (HB) ($p < 0.05$). In contrast, the higher dose of 40 mg/kg significantly decreased head-dipping counts both in unstressed and UCMS-treated groups. UCMS induced an increase in nociception in the Writhing Test (WT). The higher dose of caffeine (40 mg/kg) showed similar effect whereas doses of 2 and 20 mg/kg caffeine diminished UCMS-induced nociception. The preclinical findings reported here suggest that caffeine in a dose-dependent manner could modify the behavioural effects of ICR mice exposed to UCMS model of depression. The present study determined the effects of caffeine on the core body temperature in rats at ambient temperature of $22 \pm 1^\circ\text{C}$. We have investigated the changes of core body temperature in male Wistar rats after systemic (i.p.) administration of caffeine on the two experimental animal groups: (1) normal rats; (2) rats with experimental model of depression. Caffeine in doses of 2, 20 and 40 mg/kg produced a significant and dose-dependent rise of body temperature in rats from both experimental groups. The hyperthermic effect in normal rats was observed soon after application of caffeine and lasted about 90 min. The hyperthermic effect in rats with experimental model of depression was also observed soon after application of caffeine and lasted about 150 min. Higher dose of caffeine (100 mg/kg) induced significant hypothermia between 90 and 150 min in normal rats and hyperthermia between 30 and 60 min in rats with experimental model of depression.

SCIENTIFIC PRESENTATIONS AND PUBLICATIONS:

- Nikolov R, J Tchekalarova, D Pechlivanova, L Tantcheva, VV Petkov, K Yakimova. Effect of caffeine on body temperature of rats in norm and depression. – *Farmacia*, **66**, 2009, 1 (in press).
- Pechlivanova D, J Tchekalarova, VV Petkov, L Tantcheva, R Nikolov, K Yakimova. Dose-dependent effects of caffeine in a chronic mild stress model of depression in ICR mice. – *Comptes rendus de l'Academie Bulgare des Sciences*, **62**, 2009, 6 (in press).
- Stanoeva K, R Nikolov, K Yakimova. Temperature responses after caffeine administration comparing rats in norm and with a model of depression. – *International Congress of Medical Sciences, Sofia, 7-10 May, 2009, Tribuna medica, Suppl. 1*, 50. (Second price for oral presentation)

- Pechlivanova D, J Tchekalarova, VV Petkov, R Nikolov, K Yakimova. Dose-dependent effects of caffeine in a chronic mild stress model of depression in ICR mice. – 22nd ECNP Congress, 12 - 16 September 2009, Istanbul, Turkey, Abstr.

Contract Nr.39/2008 Spinal glia and neuropathic allodynia and hyperalgesia in streptozotocin-induced diabetes

LEADING SCIENTIST: Assoc. Prof. Slavina Kirilova Surcheva, MD, PhD

RESEARCH TEAM: L. Surchev, N. Janev, M. Milev, M. Nashar, P. Hubenova, M. Vlaskovska

ORGANIZATION UNIT: Medical Faculty, Dept. of Pharmacology

RESULTS (abstract):

The experimental protocols were approved by the Ethics Committee of MU, Sofia. Diabetes was induced in adult male Wistar rats by a single i.p. injection of streptozotocin (70 mg/kg; plasma glucose concentrations ≥ 15 mmol/l). Nociceptive thresholds were measured 20-30 days after streptozotocin treatment. Paw pressure, hot plate, plantar heat and von Frey tests were used to measure nociceptive thresholds. The acute analgesic effects of ketamine (5, 10 and 20 mg/kg, i.p.), dizocilpine (MK-801, 0,1 mg/kg, i.p.) and minocycline (50 mg/kg, i.p.) were examined. Light and electron microscopy were applied to reveal the glia in spinal cord. Transversal sections of the lumbar segments of the spinal cord were immunohistochemically stained to determine glial fibrillary acidic protein (GFAP) expression. Ketamine was effective against mechanical allodynia. Thermal and mechanical hyperalgesia were reversed in dose-dependent manner. MK-801 possessed a pronounced activity against mechanical allodynia. Minocycline was not effective against neuropathic pain in this model under acute application. Astrocytes were found to be more numerous than in controls both electron microscopically and by immunofluorescent histochemistry. Possibly astroglia is involved in the neuropathic pain and NMDA-receptor blockers alleviated it in streptozotocin-induced diabetic rats.

SCIENTIFIC PRESENTATIONS AND PUBLICATIONS:

- Surcheva S, L Surchev, M Milev, L Kasakov, M Vlaskovska. Possible involvement of spinal glial cells and glutamatergic transmission in streptozotocin-induced neuropathic pain in rats. JBCR 2, 2009, № 2, приложена служебна бележка.
- Surcheva S, L Surchev, M Milev, L Kasakov, M. Vlaskovska. Streptozotocin-induced diabetes neuropathy: glutamatergic transmission and pharmacological modulation. VI National Congress of Pharmacology, Varna, Bulgaria, 1 - 4 October 2009
- Surcheva S, L Surchev, M Milev, L Kasakov, M Vlaskovska. Possible involvement of spinal glial cells and glutamatergic transmission in streptozotocin-induced neuropathic pain in rats XIXth National Congress of Anatomy with international participation Pleven, Bulgaria 29 – 31 May 2009, p. 105
- Milev M, N Yanev, T Taneva. NMDA-channel blockers and minocycline as modulators of hyperalgesia and allodynia in rat model of diabetic neuropathy. VIII International Congress of Medical Sciences, Sofia, Bulgaria, 7-10 May 2009, p.55.
- Surcheva S, L Surchev, M Nashar, L Kasakov, M Vlaskovska. NMDA receptor antagonists attenuate neuropathic symptoms in streptozotocin-induced diabetic

rats. IVth National Congress of Neuroscience. Sofia, Bulgaria, 26-27 September 2008, p. 19.

Contract Nr.19/2008 Comparative study on the relative changes in Oxidative stress markers in rat hippocampus, hypothalamus, brain cortex and blood plasma in models of diurnal rhythm disturbance with and without prolonged alcohol intake: correlation with depressive symptoms and modulation with Vitamin E

LEADING SCIENTIST: Maria Lozanova Valcheva-Traykova, PhD

RESEARCH TEAM:

- Prof. Boyadjieva, Nadka Ivanova, MD, PhD, DSc
- Varadinova, Miroslava Georgieva, PhD Student
- Chadzopoulos, Stamatis-Theodoros, Dimitriou, student
- Vangelova, Doreta Valentinova, student
- Gancheva Sofiya Maksimova, student
- Astasidi Liountmila Boris, student

ORGANIZATION UNIT: Dept. of Pharmacology and toxicology, Medical Faculty, Zdrave 2 St., 1431 Sofia

RESULTS (abstract):

Substantially higher Oxidative Stress (OS) levels were found in rat blood plasma, brain cortex, hippocampus and hypothalamus after prolonged alcohol intake (PAI) combined with Diurnal Rhythm Disturbance (DRD). The endogenous antioxidant (AO) defense of these animals was compromised much stronger than if PAI or DRD applied alone. The negative effect of PAI and DRD was stronger on the activity of Catalase (CAT) than this on the Superoxide Dismutase (SOD) activity. Treatment with Trolox lead to a decreased oxidative stress level in rat blood plasma and brain, and decreases the compromised AOA, but does not eliminate the negative effects of the OS.

The combination of PAI with DRD lead to depressive symptoms, such as hyperactivity combined with increased inability to react properly in a shuttle-box experiment. Within each the PAI and PAD+DRD stress models, the treatment with Trolox helped to reduce substantially the hyperactivity, and in a less extent - to diminish the inability to react properly in the shuttle-box experiment. The voluntary alcohol intake of rats living at normal day/night shift substantially decreased, if the animals were treated with Trolox. Within the groups exposed to DRD, Trolox intake lead to a modest but statistically significant voluntary alcohol consumption.

SCIENTIFIC PRESENTATIONS AND PUBLICATIONS:

- Traykova M., M. Varadinova, N. Boyadjieva, (2009): Effect of insomnia due to circadian misalignment in combination with chronic alcohol intake on the Oxidative stress level in the rat brain. Подготвена за представяне в Neuroscience Letters.
- Gancheva SM. Free radicals formation in rat blood plasma and hippocampus in a model of insomnia and prolonged alcohol intake. VIII International Congress of

Medical Sciences, Sofia, Bulgaria, 07-10 May 2009. Poster 15 - Preclinic. Book of Abstracts, p. 69

- Astasisi LB. Effects of the alcohol intake and insomnia on the nutritional status and body weight of Wistar rats. VIII International Congress of Medical Sciences, Sofia, Bulgaria, 07-10 May 2009. Poster 17 - Preclinic. Book of Abstracts, p. 72 – Second award for a research presentation in the section of Preclinics.
- Vangelova DV. Effects of the alcohol intake and insomnia on the Superoxide Dismutase activity in rat tissues. VIII International Congress of Medical Sciences, Sofia, Bulgaria, 07-10 May 2009. Poster 17 - Preclinic. Book of Abstracts, p. 72
- Chadzopoulos SD. Insomnia increases the lipoperoxidation in blood plasma and brain in rat's model of prolonged alcohol intake. VIII International Congress of Medical Sciences, Sofia, Bulgaria, 07-10 May 2009. Poster 22 - Preclinic. Book of Abstracts, p. 77.
- Traykova ML, N. Boyadjieva. Antioxidant effects of Trolox and Galantamine in rat model of Diurnal Rhythm Disturbance. VI-th National Congress of Pharmacology, Varna, Bulgaria, 1-4 October 2009, in press.
- Traykova ML, N Boyadjieva. Effect of Trolox on the Antioxidant enzymes in rat hypothalamus in a model of prolonged ethanol intake. VI-th National Congress of Pharmacology, Varna, Bulgaria, 1-4 October 2009, in press.
- Traykova ML, LB Astasidi, N Boyadjieva. Effect of Trolox on body weight, appetite and nutritional status of rats exposed to ethanol and diurnal rhythm disturbance. VI-th National Congress of Pharmacology, Varna, Bulgaria, 1-4 October 2009, in press.
- Astasidi LB. Effects of alcohol, Diurnal Rhythm Disturbance and Trolox on the activity of Xanthine Oxidase in rat brain. 20-th European Students' Conference, Berlin, Germany, October 4-7, 2009, oral presentation - submitted.
- Gancheva SM. Effect of Trolox on free-radicals formation in hippocampus of rat exposed to diurnal rhythm disturbance and alcohol. 20-th European Students' Conference, Berlin, Germany, October 4-7, 2009, oral presentation - submitted.
- Chatzopoulos SD. Antioxidant effect of water soluble vitamin E in blood plasma of rats with Diurnal Rhythm Disturbance. 20-th European Students' Conference, Berlin, Germany, October 4-7, 2009, oral presentation - submitted.

Contract Nr.32/2008 Diurnal variations in brain excitability of normotensive and hypertensive rats with kainic acid model of epilepsy

LEADING SCIENTIST: Prof. Dr. Alexander Gueorguiev Stoynev, MD, DSc

RESEARCH TEAM:

- Biologist Petya Pavlova Markova
- Ressearch Fellow Daniela Marinova Pehlivanova
- Ressearch Fellow Jana Dimitrova Tchekalarova

ORGANIZATION UNIT: Faculty of Medicine, Dept. of Pathophysiology

RESULTS (abstract):

The present work was focused on diurnal rhythms of recurrent spontaneous seizures (RSS) and behavioural characteristics of Wistar (WIS) and spontaneously

hypertensive rats (SHRs) during the chronic phase of kainic acid (KA) model of temporal lobe epilepsy (TLE). Unlike KA-treated WIS rats which were characterized by an enhanced excitability and progressive increase of both diurnal and nocturnal RSS, in epileptic SHRs the development of epileptogenesis after status epilepticus (SE) was attenuated as shown in the tests for hyperexcitability “touch response” and “pick-up” as well as in the frequency of RSS. However, WIS rats and SHRs had similar latency for appearance of the first RSS. In the chronic phase of epileptogenesis both strains were characterized by a disturbed motor coordination in the rotarod test. Diurnal variations in behavioral paradigms studied were observed predominantly in the control WIS rats and SHRs. Furthermore, control SHRs were more active as compared to normotensive WIS rats, with peaks in 21:00 and 3:00 h respectively, in the open field (OF), plus maze (PM) and hole board (HB) tests. Moreover, they exhibited lower anxiety level compared to WIS rats best shown in the dark phase i.e. enhanced horizontal activity in the center of the OF, increased number of entries and time spent in the open arms in the PM, and more numbers of pokes in the holes in the HB. We have found time-dependent changes in diurnal variations only for epileptic SHRs but not WIS rats concerning emotional statusq i.e. activity in the central parts, time for grooming in the OF and in the HB. In contrast, epileptic WIS rats exhibited sustained behaviour typical for the most recently investigated strains, i.e. locomotor hyperactivity and decreased anxiety level without interference with diurnal cycles.

SCIENTIFIC PRESENTATIONS AND PUBLICATIONS:

- Tchekalarova J, D Pechlivanova, P Markova, A Stoynev. Behavioural alterations in Wistar and spontaneously hypertensive rats in kainate model of epilepsy. *Compt. Rend. Acad. Bulg. Sci.* 62(6), 2009: 767-772.
- Tchekalarova J, D Pechlivanova, P Markova, A Stoynev. Behavioural changes in Wistar and spontaneously hypertensive rats in kainate model of epilepsy. *European Neuropsychopharmacol, Suppl.* 2009 (in press).
- Tchekalarova J, D Pechlivanova, P Markova, A Stoynev. Behavioural changes in Wistar and spontaneously hypertensive rats in kainate model of epilepsy. 22nd ECNP Congress, Istanbul, Turkey, 12-16 September 2009.

Contract Nr.40/2009 Neuropathic allodynia and inflammatory hyperalgesia: role of sex hormones (17 β -estradiol and testosterone) and gender

LEADING SCIENTIST: Prof. Mila Vasileva Vlaskovska, MD, PhD, DSc

RESEARCH TEAM:

- Slavina Kirilova Surcheva
- Nikolay Svetoslavov Yanev
- Pavel Tonchev Kraevsky
- Milka Asparuhova Nashar
- Milko Milev
- Maria Tzvetkova

ORGANIZATION UNIT: Medical Faculty, MU-Sofia, Dept. Pharmacology and Toxicology

RESULTS (abstract):

Adult Wistar rats (200-250g) 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 incapitance analgesia tests. 12-15 days following chronic CCI developed significant allodynia. No statistically significant differences in allodynia between genders were found. Estradiol decreased responses to tramadol for mechanical allodynia and hyperalgesia. Gabapentin showed significant efficacy against thermal hyperalgesia where increased activity in estradiol-treated animals was also observed. Our results suggest that estradiol could modulate the activity of analgesic drugs in the CCI model of neuropathic pain.

SCIENTIFIC PRESENTATIONS AND PUBLICATIONS:

- N Yanev, S Surcheva, L Kasakov, M Vlaskovska. Experimental models of neuropathic pain: mechanisms directed pharmacological modulation in male rats. VI National Congress of Pharmacology, Varna, Bulgaria, 1 - 4 October 2009
- S Surcheva, M Milev, M Nashar, L Kasakov, M Vlaskovska. Mechanisms directed pharmacological modulation of neuropathic pain in female rats. VI National Congress of Pharmacology, Varna, Bulgaria, 1 - 4 October 2009
- S Surcheva, L Surchev, M Nashar, M Vlaskovska, L Kasakov. Neuropathic and inflammatory pain: the role of gender and sex hormones. VI National Congress of Pharmacology, Varna, Bulgaria, 1 - 4 October 2009
- S Surcheva, N Yanev, L Surchev, M Milev, L Kasakov, M Vlaskovska. Male castrated rats with neuropathic pain: behavioural and morphological correlates. XIXth National Congress of Anatomy with international participation. Pleven, Bulgaria 29 – 31 May 2009, Abstract book, p. 103
- S Surcheva, M Nashar, L Surchev, L Kasakov, M Vlaskovska. Female castrated rats with neuropathic pain: behavioural and morphological correlates. XIXth National Congress of Anatomy with international participation. Pleven, Bulgaria 29 – 31 May 2009, Abstract book, p. 104
- M Vlaskovska, S Surcheva, M Nashar, L Surchev, L Kasakov. Sex-specific modulation of neuropathic pain sensitivity: pharmacological and morphological studies. 6th Congress of the European Federation of IASP Chapters (EFIC), Lisbon, Portugal, September 9-12, 2009.
- S Surcheva, N Yanev, N Surchev, L Kasakov, M Vlaskovska. Sex-specific modulation of drug-induced analgesia in neuropathic pain 6th Congress of the European Federation of IASP Chapters (EFIC), Lisbon, Portugal, September 9-12, 2009.
- Milev M, N Yaev, L Laleva. Effects of androgens on neuropathic pain sensitivity and drug-induced analgesia in male rats. VIII International Congress of Medical Sciences, Sofia, Bulgaria, 7-10 May 2009, Abstract book, p. 47.

Contract Nr.38/2008 Comparative histochemical and MRI study of degenerative diseases in human intervertebral discs**LEADING SCIENTIST:** Dr. Boycho Vasilev Landzhov, MD, PhD**RESEARCH TEAM:**

- Prof. Vladimir Atanasov Ovtsharoff
- Ivelina Milcheva Choneva, PhD student
- Rumiana Tzvetanova Tzvetkova, student

ORGANIZATION UNIT: MU–Sofia, Faculty of Medicine, Dept. of Anatomy & Hystology**RESULTS (abstract):**

Degenerative diseases of intervertebral discs showed different MRI findings in young and older individuals. They were appearing after second decade of the live. Histochemical study showed increasing in the number of NADPH-d reactivity cells. We established ridiculer symptoms in young individuals often. MRI findings were related with losing of water content of IVD, protrusion without extrusion and spinal stenosis.of NADPH-d reactivity cells. After 5th decade of life we observed osteophytes, hypertrophy of yellow ligaments, disc protrusions stenosis and clinical findings related to the comprimation of dural sac, cauda equina and bilateral recessual stenosis. MRI on patients with heavily disc degeneration with para – and quadriplegia showed osteochondrosis with osteophytes upon the vertebral body, ossification and hypertrophy of longitudinal ligaments, dehydration of IVD, protrusion on each level of lumbar spine, Modic II changes, stenosis and comprimation of dural sac. By histochemical study was demonstrated increasing in quantity of NADPH-d reactivity cells. The results suggest that quantity of NADPH-d-reactivity cells depends of ageing. Correlation is clear that have a connection between NADPH-d, clinical findings and MRI-tudy.osisac and radix damage. between NADPH-d cells, clinical findings, MRI-study and disc degeneration are clear. The quantity of NADPH-d-reactivity cells depends on degree of disc herniation. The most changes observed after five decade of live. The increase of clinical complaints and disc herniation was parallel to NADPH-d reactivity cells number. The study demonstratesve decade of live. egree of disc herniation. differences between the number of positive cells in different parts of the disc.

Contract Nr.16/2008 In silico identification of parasite and fungal immunogens**LEADING SCIENTIST:** Asoc. Prof. Irini Atanas Doytchinova, DSc,**ORGANIZATION UNIT:** Dept. of Chemistry, Faculty of Pharmacy, Dunav 2 st., 1000 Sofia**RESULTS (abstract):**

In silico genome analysis enables systematic identification of potential antigens within pathogen. Of primary importance is the accuracy of computer algorithms used for antigen prediction. Most bioinformatics tools are based on sequence alignment and are not able to predict truly novel antigenic proteins which lack similarity to existing antigens or which encode antigenicity in a cryptic manner. To surmount such obstacles, we have recently developed an alignment-free approach to in silico antigen identification, based on the auto cross covariance (ACC) transformation of protein sequences into uniform vectors of principal amino acid properties. Here, we apply this approach to finding parasite and fungal immunoprotective antigens. The models derived in this study demonstrate good predictive ability with 78% to 97% accuracy under internal cross validation in 7 groups. Under external

validation, they gave 69% sensitivity ranking the true immunoprotective proteins in the first 25% of their proteomes.

SCIENTIFIC PRESENTATIONS AND PUBLICATIONS:

- Doytchinova IA, DR Flower. Bioinformatic approach for identifying parasite and fungal candidate subunit vaccines. The Open Vaccine Journal 1, 2008, 22-26.
- Doytchinova IA, DR Flower. VaxiJen – a server for in silico prediction of immunoprotective proteins. 17th European Symposium on QSAR in “omics” and Systems biology, Uppsala, Sweden, 21 – 26 September 2008

Contract Nr.45/2008 Expression profile of immune response factors in patients with asthma bronchiale

LEADING SCIENTIST: Assist. Prof. Savina Petrova Hadjidekova, MD

RESEARCH TEAM:

- Assist. Prof. Ivanka Istalianova Dimova, MD, PhD,
- Assya Stefanova Gladilova, MD, Pediatric clinic, National Cardiology Hospital
- Assist. Prof. Elitza Chavdarova Betcheva, MD,
- Adelina Goranova Yosifova, biologist
- Prof. Draga Ivanova Toncheva, MD, DSc, Dept. of Medical Genetics

ORGANIZATION UNIT: MU-Sofia, Medical Faculty, Dept. of Medical Genetics

RESULTS (abstract):

The combine expression of 84 genes, encoding many important immunological molecules including interleukins, chemokines, receptors, and lymphocytic activation markers was investigated in 14 patients with asthma against 10 healthy people. Total RNA was extracted from peripheral blood and converted to cDNA. QRT-PCR was performed using the RT2 Profiler™ PCR array from SuperArray. RT² Profiler™ PCR arrays are designed for relative quantitative QRT-PCR based on SybrGreen detection and performed on a one sample/one plate 96-well format using primers for a preset list of genes corresponding to a particular biological pathway. We have used the Human Inflammatory Cytokines & Receptors PCR Array (PAHs-011). Our results showed that almost all of the genes was upregulated in the patients. We found 7 upregulated genes (CCL13, CCL23, CXCL5, CXCL9, CARD18, IL9, SCYE1) in the group with moderate persistent asthma against the control-, mild persistent asthma- and mild intermittent asthma group. CXCL9 is with unknown function and could be potential candidate gene for the disease. Future functional studies could provide information about the role of CXCL9 in asthma's etiopathogenesis. We suggest that the combined upregulation of the 7 genes could serve as a biomarker for definition of disease subphenotypes and asthma exacerbation.

SCIENTIFIC PRESENTATIONS AND PUBLICATIONS:

- Gladilova AS, SP Hadjidekova, ID Dimova, BB Rukova, DI Toncheva. The combined upregulation of CCL13, CCL23, CXCL5, CXCL9, CARD18, IL9, SCYE1 could serve as a potential biomarker for the moderate persistent asthma. (article is being prepared for publication)

Contract Nr.36/2008 Significance of beta - catenin (CTNNB1) mutational analysis in patients with endometrial cancer**LEADING SCIENTIST:** Prof. Vanio Ivanov Mitev, MD, PhD, DSc**RESEARCH TEAM:**

- Darina Veselinova Konstantinova
- Radka Petrova Kaneva
- Atanaska Velichkova Mitkova,
- Rumen Georgiev Dimitrov, UH "Maichin Dom"
- Eliza Ivanova Tiufektchieva, UH "Maichin Dom"
- Sashka Ivanova Pajcheva, UH "Aleksandrovska"

ORGANIZATION UNIT: Dept. of Medicinal chemistry and biochemistry, Medical Faculty**RESULTS (abstract):**

The present study has evaluated the mutational frequency of the beta-catenin gene in a large study sample comprised of 115 endometrial tumors. It has also included 8 endometrial hyperplastic lesions. Exon 3 of the gene was PCR - amplified and directly sequenced for all samples. The mutational frequency we found was 15.6%, which correlated with findings based on large cohorts from other populations. Mutations were not present in hyperplastic lesions, suggesting their specific distribution in neoplastic tissue. Patient age at diagnosis did not differ among mutation carriers and noncarriers. The former showed average age at diagnosis - 59.7 years and the latter - 63.2 years. Mutations were not found among type II tumors, which was in line with previous findings. In conclusion, mutations in the β -catenin gene are a relatively common event in endometrial cancer and in particular in type I tumors. Their significance for endometrial hyperplasia remains to be determined.

Contract Nr.26/2008 Study of the role of polymorphisms in tumor necrosis factor - α (TNF- α) gene for the pathology of dermatomyositis in the Bulgarian population**LEADING SCIENTIST:** Assis. Prof. Ljubomir Assenov Dourmishev, PhD, Clinic of Dermatology and Venerology, UH "Alexandrovska"**RESEARCH TEAM:**

- Prof. Ivo Marinov Kremenski, MD, PhD, National Genetics Laboratory, UH "Maichin dom"
- Prof. Nickolay Konstantinov Tzankov, PhD, Dept. of Dermatology and Venerology
- Assis. Prof. Radka Petrova Kaneva, PhD, Dept. of Medical Chemistry and Biochemistry
- Zornitsa Gancheva kamenarska, PhD, pharmacist, MMC
- Radoslava Boyanova Sarueva, PhD, molecular biologist, MMC
- Stanislava Ivanova Dimitrova, MSc, lab. technician, MMC

ORGANIZATION UNIT: Dept. of Dermatology and Venerology, UH "Alexandrovska"**RESULTS (abstract):**

This was a case-control study aiming to investigate the association of six polymorphisms in the TNF- α gene (-238G/A, -308G/A, -857C/T, -863C/A, -1031T/C и +489G/A) with the etiology of adult dermatomyositis in Bulgarian patients. The cohort consisted of 23 patients with adult dermatomyositis, 15 with system lupus erythematosus and 41 healthy unrelated controls who matched the patients on terms of age, gender and ethnicity. The polymorphisms were determined by RFLP analysis. Due to the small number of the patients none of the polymorphisms analyzed reached statistical significance but the TNF- α -1031C/C genotype showed a tendency for association with dermatomyositis [p 0.125, OR 4.0 CI 0.34-46.68] and the system lupus erythematosus [p 0.068, OR 6.3, CI 0.52-75.34]. The frequency of the TNF- α 238 A happened to be very low in the Bulgarian population. From all the people investigated (ill and healthy controls) only one patient with system lupus erythematosus turned out to carry the A allele. The TNF- α -857 G/G genotype [p 0.015, OR 6.19, CI 1.24-30.96] and the TNF- α -857 G allele [p 0.021, OR 4.82, CI 1.06-22.0], as well as the TNF- α +489 G/G genotype [p 0.049, OR 3.8, CI 0.93-15.53] and the TNF- α +489 G allele [p 0.059, OR 3.1 CI 0.85-11.28] showed tendency for association with system lupus erythematosus but not with adult dermatomyositis.

SCIENTIFIC PRESENTATIONS AND PUBLICATIONS:

- Dourmishev LA, Dourmishev AL. Dermatomyositis: Advances in Recognition, Understanding and Management; Springer-Verlag Berlin and Heidelberg, 2009, XVII, 354 p. ISBN: 978-3-540-79312-0 (monograph)
- Dourmishev LA. Dermatomyositis: update 2009. 10th International Congress of Dermatology, Prague May 20-24, 2009 (invited speaker's plenary lecture).
- Dourmishev LA. Idiopathic inflammatory myopathies: classification and assessment of the cutaneous manifestations. IV Congress of Dermatovenerologists of Macedonia with International Participation, Ohrid, Macedonia, September 23-26, 2009 (lecture).

Contract Nr.23/2008 Molecular-biological DNA method introduced for diagnostics of Huntington Chorea in Bulgaria

LEADING SCIENTIST: Assist. Prof. Bilyana Georgieva Georgieva, PhD

RESEARCH TEAM:

- Prof. Vanyo Ivanov Mitev, MD, PhD, DSc
- Assist. Prof. Albena Parvanova Todorova, PhD
- Tihomir Parvanov Todorov, PhD student;
- Borislava Mincheva Taleva, MSc in biochemistry; Specialist in biology

ORGANIZATION UNIT: Faculty, Dept. of Medical Chemistry and Biochemistry, 2 Zdrave Street, Sofia 1431

RESULTS (abstract):

In the present project we introduced successfully DNA methods for diagnostics of Huntington chorea (HD) in Bulgaria. HD is an autosomal dominant progressive neurodegenerative disease associated with choreic movements, motor and psychiatric disturbances, and dementia. HD is due to an expansion of a (CAG)_n (polyglutamine repeat) in exon 1 of IT15 (HTT) gene. In normal individuals the number of (CAG)_n repeat ranges from

10 to 35. The pathological number of the CAG triplet is larger than 36 repeats with different penetrance. The introduced method is based on a PCR protocol performed in a high betaine concentration, which permits precise amplification of the (CAG)_n repeat. The PCR products were controlled by separation in agarose gel electrophoresis and visualized by ethidium bromide staining. The size of the (CAG)_n repeats was measured precisely by Southern blot transfer of the PCR products and hybridisation with DIG-labeled (CAG)₅-probe or by capillary electrophoretic separation of the PCR products on automated sequencer. Using this diagnostic approach in 7 unrelated HD Bulgarian families, 8 affected individuals were genetically proved to have HD, in one case the HD was excluded and 5 unaffected individuals were proved to be non carriers of the pathological expansion. By the introduced diagnostic method, the diagnosis of HD can be performed fast, cheap, easy and precise, which permits an adequate genetic counselling and prophylaxis of the disease in HD families.

SCIENTIFIC PRESENTATIONS AND PUBLICATIONS:

- T Todorov, A Todorova, B Georgieva, V Mitev. A unified rapid PCR method for detection of normal and expanded trinucleotide alleles of CAG repeats in Huntington Chorea and CGG repeats in Fragile X syndrome. Genetics and Molecular Biology, 2009, submitted
- A Todorova, T Todorov, B Georgieva, A Kirov, L Angelova, S Kalenderova, V Mitev.

PCR of (CAG)_n repeats in Bulgarian Huntington chorea patients. Presentation Number: P12.090. European Human Genetics Conference, May 23-26, 2009 - ACV, Vienna, Austria. Eur J Hum Genet, 2009,17(Supl 1):pp328-329.

Contract Nr.15/2008 Analysis of large genomic deletions, insertions and rearrangements in MLH1 and MSH2 genes in bulgarian patients with colorectal cancer

LEADING SCIENTIST: Assist. Prof. Radka Petrova Kaneva, PhD

RESEARCH TEAM:

- Prof. Ivo Marinov Kremensky, MD, PhD, National Genetic Laboratory, UHOG
- Assist. Prof. Atanaska Velichkova Mitkova, PhD, MMC
- Tania Kirilova Kadiyska, PhD, Molecular biologist, ELTA'90M
- Darina Veselinova Kostantinova, MSS, PhD student, Dept. of Chemistry and biochemistry
- Prof. Damian Nikolov Damianov, MD, PhD, Clinical Center of Gastroenterology, Surgery Clinic, UH "Quinn Giovanna"
- Emil Kostadinov Vulchev, MD, PhD student, Clinical Center of Gastroenterology, Surgery Clinic, UH "Quinn Giovanna"
- Asoc. Prof. Tatiana Ivanova Vlaykova, MD, PhD, Dept. of Chemistry and Biochemistry, Faculty of Medicine, Trakia University, Stara Zagora
- Asoc. Prof. Maia Vladova Galobova, PhD, Dept. of General and Clinical Pathology, Faculty of Medicine, Trakia University, Stara Zagora

ORGANIZATION UNIT: Medical Faculty, Dept. of "Obstetrics and Gynaecology", UH of Obstetrics and Gynaecology, MU - Sofia, NGL, MMC

RESULTS (abstract):

It has been established that large deletions, insertions and genomic rearrangements of one or more exons in MLH1 and MSH2 genes cause significant number of HNPCC cases. In the present study we performed MLPA analysis of large genomic MLH1/MSH2 alterations in 38 Bulgarian patients with CRC (colorectal cancer), in which neither epigenetic changes nor mutations were found by traditional screening methods. The frequency of the large genomic alterations was 15.8%, which was in consistency with previous studies in other populations. Three deletions were found in MLH1 (7.8%): del MLH1 ex 7 in a patient from family with Lynch syndrome; del MLH1 ex 9-14 and del MLH1 ex 2 in two females with both sporadic CRC and early onset, respectively. The observed genomic alterations in MSH2 were two (7.8%): dup MSH2 ex 9 in two patients from different HNPCC families and del MSH2 ex 3 in one patient with sporadic CRC. All cases with deletions/duplications correlated with high microsatellite instability. In conclusion, combination of MLPA with the conventional methods for mutation screening will assist the discovery of all spectra of mutations not only in CRC patients, but in patients with other genetic diseases in the Bulgarian population.

SCIENTIFIC PRESENTATIONS AND PUBLICATIONS:

- Vlaykova T et al. (2009) DNA mismatch repair system in sporadic colorectal cancer. Scientific conference with an international participation "Stara Zagora-2009", Stara Zagora, Book with reports, 8:320-327.
- Mitkova, AV et al. Microsatellite instability and promotor hypermethylation of MLH1 and MSH2 in Bulgarian patients with sporadic colorectal cancer. European J. Human Genet. 2008;16(2): 193.

Contract Nr.28/2008 Microstructural genomic imbalances in patients with idiopathic mental retardation

LEADING SCIENTIST: Prof. Draga Ivanova Toncheva, MD, DSc

RESEARCH TEAM:

- Assist. Prof. Radoslava Vasileva Vazharova, MD
- Assist. Prof. Ivanka Istalianova Dimova, MD, PhD
- Assist. Prof. Savina Petrova Hadjidekova, MD
- Assoc. Prof. Radka Stefanova Tincheva, MD, PhD, Section of Clinical Genetics, Clinic of Endocrinology, Diabetes and Genetics, UH "Queen Evdokia"
- Assist. Prof. Daniela Mircheva Avdjieva, MD, Section of Clinical Genetics, Clinic of Endocrinology, Diabetes and Genetics, UH "Queen Evdokia"
- Assoc. Prof. Sylvia Asenova Shopova, UH "Aleksandrovska", Dept. Of Pediatrics

ORGANIZATION UNIT: Medical faculty, Dept. of Medical Genetics

RESULTS (abstract):

Ten patients with developmental delay (DD)/ congenital malformation (CM)/Mental retardation (MR) of unknown etiology were selected for high-resolution array-CGH screening for genomic imbalances. We have used genomic array CytoChip (BlueGnome, Cambridge, UK), covering the entire genome at a median 565Kb, a resolution optimized to detect pathogenic imbalances while minimizing polymorphisms. A second method - FISH with BAC clone – was performed on interphase and metaphase from cultured lymphocytes for accurate confirmation of CytoChip result. Array-CGH revealed chromosome micro

imbalances in 5 patients from the study group. In the first case a de novo cryptic deletion of (9)(p24.2;p23) and amplification of (8)(q24.22;q24.3) regions were found in six months old boy with severe DD and dysmorphic features. FISH experiment with BAC clone confirms the CytoChip result. The second case showed amplification of (1)(q42.3;q44) and deletion of (6)(q25;q27) regions in a girl with DD and CM. In the third case we found a 2,2 Mb deletion of (18)(p11.22;p11.21) and amplification of 6q16.1 region in a boy with dysmorphic features and DD. The fourth patients showed 1,362 Mb amplification encompassing 16p11.2 – region and in the last patient we found 639,2 Kb deletion in 14q23.3. Our results indicate that array-CGH is a powerful tool to detect sub-microscopic pathogenic imbalances in patients with idiopathic DD/CM; illustrate the ability of this methodology to interrogate many regions in one assay; demonstrates the possibility of establishing phenotype/genotype correlations and identification of candidate genes related to CM.

SCIENTIFIC PRESENTATIONS AND PUBLICATIONS:

- Hadjidekova SP et al. De novo partial monosomy 9p del(p24.2;p23) and partial trisomy 8q dup(q24.22;q24.3) revealed with array based comparative genomic hybridization. Prepared for submitting for publication..
- Hadjidekova SP et al. Genome-wide array-CGH screening in a patient with severe developmental delay and congenital abnormalities. Bulgarian-Japanese Symposium. Genomics and Proteomics in Personalized Medicine. Sofia, Bulgaria, March 19-20, 2009. 39 -39
- Hadjidekova SP et al. Detection of pathologic cryptic chromosomal imbalances by array-cgh in two patients with developmental delay and congenital malformation. 8th Balkan Meeting on Human Genetics. Cavtat- Dubrovnik, Croatia, May 14-17, 2009. 84-85
- Hadjidekova SP, Avdjieva-Tzavella DM et al. Array CGH identified rare chromosomal micro-imbalances in three patients with congenital malformations and mental retardation. 4th Eastern European Conference for Rare Diseases and Orphan Drugs “Together for Integrative Approach to Rare Diseases”. 13-14 june 2009 Plovdiv, Bulgaria.

Contract Nr.24/2008 MLPA analysis for detection of large deletions and duplications in the dystrophin gene. Screening in a group of Bulgarian Duchenne/Becker muscular dystrophy patients

LEADING SCIENTIST: Assist. Prof. Albena Parvanova Todorova, PhD

RESEARCH TEAM:

- Prof. Vanyo Ivanov Mitev, MD, PhD, DSc
- Bilyana Georgieva Georgieva, PhD, Dept. of Medical Chemistry and Biochemistry
- Tihomir Parvanov Todorov, PhD student, Dept. of Medical Chemistry and Biochemistry

ORGANIZATION UNIT: Medical Faculty, Dept. of Medical Chemistry and Biochemistry, 2 Zdrave Street, Sofia 1431

RESULTS (abstract):

In the present project, 24 unrelated Duchenne/Becker muscular dystrophy (DMD/BMD) families (including 3 with no index patient) were tested by MLPA (Multiplex

Ligation-dependent Probe Amplification) analysis. This method permits detection of large deletions/duplications along the dystrophin gene – the most frequent genetic cause of DMD/BMD. According to the clinical severity, the analyzed 21 affected boys were classified as: 17 DMD, 3 BMD, 1 IMD (intermediate muscular dystrophy). In addition, 25 females from families at risk were also tested for carrier status determination. In 3 families tested negative by MLPA, direct sequencing of the dystrophin gene was performed. Mutations were found in 23 of the 24 tested families (95.8%): 16 deletions (69.6%), 5 duplications (21.7%), 2 point mutations (8.7%) (one of which unpublished in the literature). In one patient (4.2%) no mutations were detected along the dystrophin gene. In all three families with no index patient, the investigation was performed on dead patients' mothers and deletions were identified. From 25 females at risk, directly analyzed by MLPA, 15 were determined as being carriers and 10 - noncarriers of particular molecular defect. Our study proved that the combination of MLPA analysis with direct sequencing permits clarification of the genetic defect in more than 95% of DMD/BMD cases. These methods could be used also for a direct determination of the carrier status in females, as well as for diagnostics in families where the index patient is no longer available. Using this approach, a large group of Bulgarian patients is prepared for adequate gene therapy in future.

SCIENTIFIC PRESENTATIONS AND PUBLICATIONS:

- Todorova A, Todorov T, Georgieva B, Lukova M, Guerguelcheva V, Kremensky I, Mitev V.
MLPA analysis/complete sequencing of the DMD gene in a group of Bulgarian Duchenne/Becker muscular dystrophy patients. *Neuromuscul. Disord.* 2008;18(8):667-70.
- Todorova A, Guerguelcheva V, Genova J, Mihaylova V, Todorov T, Tchamova T, Georgieva B, Kremensky I, Tournev I and Mitev V. Molecular diagnostics of Bulgarian Duchenne/Becker muscular dystrophy patients by MLPA/direct sequencing. Preparation for gene therapy. *Balkan Journal of Medical Genetics*, submitted.
- Genova J, Todorova A, Todorov T, Tournev I, Guerguelcheva V, Mihaylova V, Kremensky I, Mitev V. (2009). Molecular diagnostic of Duchenne/Becker muscular dystrophy in Bulgaria preparation for gene therapy by MLPA analysis, *Paediatrica Croatica*, 2009, 53 (suppl 2) MBB-89, 64. 8th Balkan Meeting on Human Genetics, May 14-17, 2009, Cavtat-Dubrovnik, Croatia.

Contract Nr.14/2009 Frequency and characteristics of WT1 mutations in Bulgarian steroid-resistant nephritic syndrome patients

LEADING SCIENTIST: Olga Jivanova Beltcheva, PhD

RESEARCH TEAM:

- Assist. Prof. Anelia Hristova Boueva, MD, PhD, Clinic of Paediatric Nephrology
- Stanislava Ivanova Dimitrova, MSc, MMC
- Prof. Emil Georgiev Simeonov, MD, PhD, Paediatrics Clinics
- Prof. Ivo Marinov Kremenski, MD, PhD, National Genetics Laboratory, SBALAG "Maichin dom" / MMC

ORGANIZATION UNIT: MMC, Medical Faculty, MU-Sofia

RESULTS (abstract):

SRNS (steroid-resistant nephritic syndrome) is a devastating type of nephritic syndrome, where patients fail to respond to steroid treatment. These limitations posed on the therapy lead to high prevalence of complications and end-stage renal failure in the patients. This, in turn, explains the scientific interest in better understanding the genetic background of SRNS. The present project is the first in Bulgaria aiming to determine the role of WT1 in the pathology of this disease. Fourteen SRNS patients, which have initially undergone NPHS2 mutation tests, were recruited. All WT1 exons and exon/intron boundaries were sequenced for each child. In one case a heterozygous C1184T change in exon 9 was found. This is a novel genetic variant leading to Ser395Tyr substitution on protein level. The amino acid change affects an evolutionary conserved and functionally essential domain of WT1. The C1184T substitution was not found in more than 40 healthy chromosomes, which allowed us to conclude that it is most likely a dominant disease causing variant. The exact effect of Ser395Tyr on the role of WT1 for renal cells development and differentiation need to be further elucidated through computer modeling and functional studies.

Contract Nr.34/2008 Screen analysis of amino acids and polyamines in plasma and urine samples for early diagnosis of Gyrate atrophy

LEADING SCIENTIST: Stefan Svetozarov Petrov

RESEARCH TEAM:

- Prof. Vanio Ivanov Mitev, MD, PhD, DSc, Dept. of Medical chemistry and biochemistry
- Lyudmila Vladimirova Mateva, Dept. of Medical chemistry and biochemistry

ORGANIZATION UNIT: MU, Dept. of Medical chemistry and biochemistry, Zdrave str. 2, 1431, Sofia

RESULTS (abstract):

We describe a new and sensitive HPLC method with fluorescent detection for simultaneous analysis of plasma and urine free amino acids and polyamines without prior treatment procedures via precolumn derivatization with Fmoc-Cl. The separation gradient was 75 minutes. The results showed good linearity across the calibration range 0.05–20 M and linearity coefficient r^2 higher than 0.95, The LOQ was in range 333–1300 fmol and LOD 98–390 fmol of these analytes per injection 20 microlitres. The reproducibility of the method for the analyzed samples, expressed as R.S.D. was from 1.33 to 4.89 %. 2-amino heptanoic acid was used as internal standard.

Contract Nr.33/2009 Measurement of plasma and urinary levels of normetanephrine and metanephrine as a highly sensitive test for detecting of predisposition to pheochromocytoma in patients with von Hippel–Lindau disease and MEN syndrome

LEADING SCIENTIST: Lyudmila Vladimirova Mateva

RESEARCH TEAM:

- Prof. Vanio Ivanov Mitev, MD, PhD, DSc
- Assist. Prof. Stefan Svetozarov Petrov

ORGANIZATION UNIT: MU, Dept. of Medical chemistry and biochemistry

RESULTS (abstract):

The catecholamines and metanephrines play an important role in information transmission and regulation of metabolism in the body. Quantitative analysis of catecholamines and metanephrines is diagnostically important in a number of autonomic disorders such as hypertension, pheochromocytoma, von Hippel–Lindau (VHL) disease, multiple endocrine neoplasia type 2 (MEN 2), neuroblastoma, Parkinson’s disease, Alzheimer etc. We report the use of liquid chromatography with fluorescence detection to determine plasma and urinary concentrations of catecholamines and metanephrines. Plasma and urinary catecholamines and metanephrines in normal volunteers were compared with concentrations in patients with pheochromocytoma, VHL disease, MEN 2.

Agreement №5/2008 to Contract Nr.4/2007 Cytoskeleton changes in the mucous stomach epithelial cells in result of *Helicobacter pylori* intervention

LEADING SCIENTIST: Assoc. Prof. Zoya A. Spassova, PhD

RESEARCH TEAM:

- Assoc. Prof. Vassil D Dontchev, PhD
- Assoc. Prof. L Boyanova, PhD

ORGANIZATION UNIT: Gastroenterology clinic, “St Rilski” Hospital; MU - Sofia

RESULTS (abstract):

Helicobacter pylori infection was detected in 19 patients (39 %) (49 people in total). In all the rest (30 patients) *H. pylori* were not established with applied diagnostic tests (quick urease test and culturing). On sections prepared from gastric mucosa biopsy specimens and stained with FITC according to the protocol we established the following: In patients without *Helicobacter pylori* infection the actin molecules in the epithelial cells was distributed mainly below the cell membrane. In most of the slides the actin distribution was not uniform. The most prominent was the reaction on the basal portion (membrane, segment) of the epithelial cell. Close to the lateral sides, reaction was usually moderate and around the apical part of the cell least amount of F- actin was observed. On slides from patients with *H. pylori* infection, after anti Cag A antibody application we visualized Cag A positive bacteria, as well as anti- Cag positive complexes in the epithelial cells. In the epithelial cells from patients with *H. p.* infection we found actin accumulation predominantly on(in) the lateral and the basal wall of the cell, with diminution to complete disappearance on the apical part of the cell. After application of anti Cag A antibody, we established that the antigen/ antibody complexes were distributed on the lateral and mainly on the basal surface of the cellular wall. Cag A positive bacteria we observed on the surface of the epithelial layer. In patients with *H. p.* infection, in the epithelial cells localized close, or may be contacting with positive bacteria, we found increased amount of F actin, compared with the cells localized far from bacteria. Often antiVac A/ Vac A complexes we observed close to the cell membranes. In several places we found specific type of cells resembling a huge vacuoles, with intensive loading of Vac A on the wall. Usually those formations appear like single structures. On several places we found a cells with very intensive loading with antiVac A/ Vac A complexes. In these cells, the internal

space of the cell was also positive for antiVac A/Vac A. Some of the cells localized in the subepithelial tissue appear also positive to Vac A (were demonstrating vac A activity). In parallel we founded also increasing of the F-actin on the places were the Vac A was well loaded.

SCIENTIFIC PRESENTATIONS AND PUBLICATIONS:

- Spassova Z, Dontchev V, Boyanova L, Malinova L. Cytoskeletal rearrangements in gastric epithelial cells in patients with *H. pylori* infection in result of Cag A activity. Bulgarian Hepatogastroenterology. 2; 2009 (in press)

Contract Nr.18/2008 Role of neuronal nitric oxide synthase in the regulation of plasma renin activity and renal excretory function in spontaneously hypertensive rats

LEADING SCIENTIST: Petya Pavlova Markova

RESEARCH TEAM:

- Assist. Prof. Rene Dimitrova Mileva-Popova
- Ivan Konstantinov Chakalov, student
- Georgi Stefanov Lyutov, student

ORGANIZATION UNIT: Dept. of Physiology, Medical Faculty, MU-Sofia

RESULTS (abstract):

This study investigated the role of neuronal nitric oxide synthase (nNOS) in the regulation of plasma renin activity (PRA) and renal excretory function in spontaneously hypertensive rats (SHR). Experiments were carried out on conscious male normotensive Wistar rats and on SHR. The urine collection and arterial blood pressure (ABP) registration were performed during two 40 min periods: control period and during nonselective NOS inhibition with L-NAME in dose 0.5 mg/kg bolus and 0.05 mg/kg/min, i.v. or selective nNOS inhibition with 7-Nitroindazole (7-NI) in dose 2 mg/kg/h, i.v. Blood samples needed for determinations of PRA were collected through arterial catheter at the end of experiments. PRA was measured by radioimmunoassay kit (DiaSorin) In Wistar rats the selective nNOS as well as nonselective NOS inhibition lead to decrease of PRA ($p < 0.01$). In contrast to normotensive rats, in SHR plasma renin activity affects only as a result of selective nNOS inhibition. In SHR 7-NI application decreased urine flow rate ($p < 0.05$). The influence of NO, produced by nNOS, in the regulation of water excretion in SHR may be a result of involving of different mechanisms responsible for hypertension. The NO, produced mainly by nNOS participated in the regulation of PRA in SHR.

SCIENTIFIC PRESENTATIONS AND PUBLICATIONS:

- Lyutov G, I Chakalov. Role of nitric oxide, produced by nNOS in the regulation of Water and electrolyte excretion in spontaneously hypertensive rats. Pharmacology online, 2008, No 2, 543-549.
- Mileva R, P Markova, R Girchev. Changes of plasma renin activity after selective nNOS synthase inhibition in spontaneously hypertensive rats. Trakia Journal of Sciences (in press)
- Lyutov G, I Chakalov. Plasma renin activity after selective and nonselective nitric oxide synthase inhibition in spontaneously hypertensive rats, VIII International

Congres of Medical Sciences, Sofia, Bulgaria, 7-10.05.2009, Tribuna Medica 2009, Suppl. to issue 1, p.37.

Contract Nr.30/2008 Upgrading, optimization and enlargement of the evaluation on virulence genes and resistance patterns of helicobacter pylori in Bulgaria

LEADING SCIENTIST: Assoc. Prof. Dr. Lyudmila Boyanova Georgieva, PhD

RESEARCH TEAM:

- Assist. Prof. Rumiana Donkova Markovska, PhD, Dept. of Medical Microbiology
- Assist. Prof. Daniel Valentinov Yordanov, Dept. of Medical Microbiology
- Galina Miliova Gergova, MD, Dept. of Medical Microbiology

ORGANIZATION UNIT: Medical Faculty of MU–Sofia, Dept. of Medical Microbiology Zdrave str. 2; 1431 Sofia; Phone: 9172730; 0887739 086

RESULTS (abstract):

Primary H pylori resistance in Bulgaria was in the range of those in the European countries but higher to amoxicillin and tetracycline and lower to metronidazole in children. Primary resistance frequency has increased 1.8 times since 12 years. Uncommon multi-drug resistance was found in H. pylori from treated and untreated adults and untreated children. Susceptibility patterns of H. pylori are already unpredictable and this implies a large use of the culture to detect the resistance. Routine breakpoint susceptibility testing of H. pylori to antibacterial agents was involved and showed a good (90.6-98.6%) category agreement between the BST- and E test- or ADM results. The results of MDDM and the E test showed a good category agreement (88.8-97.5%) for clarithromycin using erythromycin 15 µg/disk, amoxicillin using ampicillin 10 µg/disk and tetracycline using tetracycline 30 µg/disk (for the latter with a breakpoint of <25 mm), that could be of help for the routine diagnostics. The jhp0917 and jhp0918 were not associated in only about 3% of the strains. The incidence of dupA in the whole group of patients was 33.1%, and that in the patients with single strain infections was 31.4%. The incidence of dupA in Bulgaria was lower than that in the USA, Belgium and Switzerland. No differences in the incidences of dupA were found between duodenal ulcer patients and the other patients. No association of dupA was found between with cagA status or vacA s1 genotype with sex, and strain resistance to metronidazole or clarithromycin. It is very interesting, however, that there were differences in the incidences of dupA –positive strains between the age groups. In the whole group of the evaluated patients and in those with single strain infections, the incidence of the dupA –positive strains in children (61.5% and 58.3%, respectively) was higher than that in the patients aged >65 years (26.7% and 19.2%, respectively). The difference could be explained with a lost of the gene during the long lasting infection. The use of primers acc. to Broutet et al. (2001) lead to improvement of the detection of the cagA status in 16.1%, where the status of the gene was determined as positive instead of false-negative in 9.7%, and the weakly positive results were confirmed as positive in 6.5% of the strains.

SCIENTIFIC PRESENTATIONS AND PUBLICATIONS:

- Boyanova L, Markovska R, Yordanov D, Marina M, Ivanova K, Panayotov S, Gergova G, Mitov I. High prevalence of virulent Helicobacter pylori strains in symptomatic Bulgarian patients. Diagn Microbiol Infect Dis. 2009 (in press).

- Boyanova L. Prevalence of multidrug-resistant *Helicobacter pylori* in Bulgaria. J. Med. Microbiol. 2009; 58 (Pt 7): 930-935.
- Boyanova L, VI Panov, D Yordanov, G Gergova, R Markovska, I Mitov. Evaluation of the extra-gastric localization of *Helicobacter pylori*. Pediatrics. 2009; XLIX (1): 31-35.
- Boyanova L, Stephanova-Kondratenko M, Mitov I. Anti-*Helicobacter pylori* activity of *Lactobacillus delbrueckii* subsp. *bulgaricus* strains: preliminary report. Lett Appl Microbiol. 2009; 48 (5): 579-584.
- Kamburov V, Boyanova L, Petrova M, Tadjer M, Manova G, Tadjer S, Krastev Z. Could we assess *Helicobacter pylori* infection in bloody stomach content? GI Endoscopy- standards & innovations. Falk symposium. (p. 45) September 18-19 2008, Mainz, Germany.
- Boyanova L, R Markovska, D Yordanov, G Gergova, Z Spassova, R Nikolov, L Davidkov, V Kamburov, C Jevlev, N Katsarov, E Lazarova, I Mitov. Virulence factors in *Helicobacter pylori* strains and their frequency within symptomatic patients. 7th National Congress on clinical microbiology and infectology of the Bulgarian Association of microbiologists. Veliko Turnovo, 8-10 May 2009.

Agreement №3/2008 to Contract Nr.22/2007 Evaluation of the risk factors and at-risk groups for antibacterial resistance and virulence of helicobacter pylori in Bulgaria

LEADING SCIENTIST: Assoc. Prof. Lyudmila Boyanova Georgieva, PhD

RESEARCH TEAM:

- Assist. Prof. Rumiana Donkoba Markovska, PhD
- Dr Galina Miliiova Gergova, MD
- Assist. Prof. Daniel Valentinov Yordanov

ORGANIZATION UNIT: Medical Faculty, Dept. of Medical Microbiology

RESULTS (abstract):

Rates of primary antibacterial resistance of *H. pylori* were evaluated in 266 patients with gastroduodenal diseases who filled the required questionnaires. Resistance to all antibacterial agents evaluated was detected. The socio-demographic risk factors for primary *H. pylori* resistance were evaluated. The risk factors for metronidazole resistance were the non-ulcer disease and a birthplace in towns. Hospital centre may be a risk factor for clarithromycin resistance. *H. pylori* resistance in our country as well as in several other countries worldwide, becomes less predictable and should be constantly monitored. The knowledge of the risk factors for *H. pylori* resistance to antibacterials could facilitate the treatment choice for *H. pylori* eradication and the recommendation of culture and susceptibility testing of strains for patients of the at-risk groups. The PCR results demonstrated a common prevalence of the virulent allele *iceA1* (67.6%) and *oipA* active (functional) status (80.0%), which is worrying and suggests a high incidence of virulent *H. pylori* in our country. *iceA1* was often associated with other virulence factors of *H. pylori*, i.e. *cagA* and *vacA* s1, as well as with clarithromycin susceptibility. The *oipA* gene was in functional status (on status) in 80% of the strains, in 6 of these strains exhibiting often 6 CT repeats (in 10 cases). The *oipA* gene was not associated with the more severe expression of the infection. The high incidence (80%) of strains with

oipA gene in the frame suggests a high incidence of virulent *H. pylori* in our country. The most common point mutation associated with *H. pylori* resistance to clarithromycin was A2143G and, as in the literature data, this mutation was associated with lower MICs of clarithromycin, whereas the less common A2142G mutation was associated with MICs of clarithromycin ≥ 64 mg/L. Allele-specific PCR and RFLP should be optimized. Further studies should determine the importance of mixed infections, resistant subpopulations, efflux pumps and other mutations.

SCIENTIFIC PUBLICATIONS AND PRESENTATIONS:

- 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, Ilieva J, Gergova G, Spassova Z, Nikolov R, Davidkov L, Evstatiev I, Kamburov V, Katsarov N, Mitov I. Evaluation of clinical and socio-demographic risk factors for antibacterial resistance of *Helicobacter pylori* in Bulgaria. *J. Med. Microbiol.* 2009;58(1):94-100.
- Boyanova L, Gergova G, Jelev C, Lazarova E, Panteleeva E, Yaneva P, I Mitov I. Case reports of *Helicobacter pylori* infection associated with multi-drug resistant strains in children. *Probl. Inf. Parasit. Dis.* 2008;36:16-20.
- Pancheva R, Georgieva M, Boyanova L. Current aspects of *Helicobacter pylori* infection in children. *Pediatrics.* 2008; XLVIII (3):17-21.
- 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.
- Kamburov, V, Boyanova L, Tadge, S, Krastev Z. *Helicobacter pylori* and bleeding ulcer: the sooner, the better. Bridging meeting of eage and postgraduate course. 20 october-1 November 2008. Targu-Mures, Romania. *Clujul Medical* 2008; LXXXI, suppl. 2:4.

Contract Nr.20/2008 Synthesis of Novel Coumarin and Hydantoin Derivatives with Expected Biological Activity

LEADING SCIENTIST: Prof. Ivo Christov Ivanov, PhD, DSc

RESEARCH TEAM:

- Prof. Dr. Ivan Georgiev Pojarliev, DSc, Laboratory of Physical Organic and Computational Chemistry, Institute of Organic Chemistry, BAS, Sofia, Bulgaria.
- Associate Prof. Nikolai Damianov Danchev, PhD, Dept. of pharmacology, pharmacotherapy and toxicology
- Senior Res. Fellow Nikolay Georgiev Vassilev, PhD, Laboratory of NMR Spectroscopy, Institute of Organic Chemistry, BAS.
- Senior Res. Fellow Assen Christov Koedjikov, PhD, Institute of Organic Chemistry, BAS
- Assist. Prof. Violina Trifonova Stoyanova, PhD, Dept. of organic chemistry
- Assist. Prof. Lyubomir Dimitrov Raev, PhD, Dept. of organic chemistry

- Assist. Prof. Georgi Tsvetanov Momekov, PhD, Dept. of pharmacology, pharmacotherapy and toxicology

ORGANIZATION UNIT: Dept. of Organic Chemistry, Faculty of Pharmacy

RESULTS (abstract):

Synthesis of N-substituted 4-aminocoumarins. This series has been prepared according to the method, described earlier by us, from 4-hydroxycoumarin and primary amines in gl. acetic acid. Suitable solvents, reaction times and other reaction conditions were examined concerning the reaction with some amino compounds which contain a second functional group such as hydroxy or amino. Surprisingly, all diamines gave N-acetylation at the second nitrogen atom as competitive reaction to the expected substitution. Synthesis of N-mono- and N,N-disubstituted 4-aminocoumarins. All new compounds of this series have been prepared from 4-chlorocoumarin-3-carbaldehyde with secondary amines. The mechanism of the isomerization of N,N-dialkyl-4-aminocoumarin-3-carbaldehydes into 3-[(dialkylamino)methylene]chromane-2,4-diones has been investigated. It has been found that moisture traces are essential to catalyze this transformation. Preliminary experiments with some complex primary amines such as 1-amino-2-propanol, cyclohexylamine, 4-aminocoumarin and asparagine have also been carried out in order to obtain some novel polyfunctional compounds. In the reaction of 4-chlorocoumarin-3-carbaldehyde with 6-amino-1,3-dimethyluracil a tetracyclic heterocyclic product has been isolated which combined two pharmacophores: the coumarin and the uracil scaffolds. Preparation of 1-alkyl-5,6-dihydroorotic acids. Alkyldihydroorotic acids have been synthesized in good yields according to the four-step reaction sequence which was developed by the authors. The compounds, thus obtained, are starting materials for the synthesis of substituted hydantoins. Characterization of the compounds: Melting points, IR, ¹H- and ¹³C-NMR spectra (including some modern DEPT and 2D correlation techniques), elemental analysis. Acute toxicity. Statistical analysis (OECD Test Guideline 425) has been used for determination of the acute oral toxicity. The LD₅₀ values (mg/kg body weight) have been obtained for all ten tested compound after intraperitoneal application on male mice. Comparison of the results for LD₅₀ showed that 1-methyl-5,6-dihydroorotic acid is the most toxic and the 4-aminocoumarin samples No. 6, 7 and 8 are less toxic compounds. 1-Furfuryl-5,6-dihydroorotic acid possess moderate toxicity. Cytotoxic activity. The dihydroorotic acid derivatives are devoid of cytotoxic activity - within the investigated range of concentrations they failed to induce 50% cell-growth inhibition in any of the tested cell lines. The series of 4-aminocoumarines with different substitution, exert antiproliferative activity, under the chosen experimental conditions but in all cell lines the IC₅₀ are significantly higher than those of the reference anticancer drug melphalan. The comparison of the IC₅₀ values doesn't allow to define precisely the structure-activity relationships due to the limited number of compounds and to the somewhat low activity. Compound 9 shows pronounced activity against HL-60, KE-37, and K-562 cells, with IC₅₀ values, somewhat lower than those of the preceding series of 4-aminocoumarin derivatives. Both iminohydantoins IM-1 and IM-3 also exert cytotoxic activity, whereby, despite the similar IC₅₀ values, IM-3 is invariably more active than IM-1. The 24 h treatment of KE-37 cells with (3b) J-31, (3a) St-4a, (3b) St-4b, (7) St-6a, (5g) St-6b, (3g) St-31, IM-3 and 9 leads to prominent increase of the cellular histone-associated DNA-fragments which is indicative for induction of programmed cell death.

SCIENTIFIC PRESENTATIONS AND PUBLICATIONS:

- Kadiysky S, S Tikvarski, Zh Georgiev, V Stoyanova, I Ivanov. Synthesis and Characterization of Some N-Substituted 4-Aminocoumarins, Poster, 16th European Symposium on Organic Chemistry, Prague, July 2009.

Contract Nr.31/2008 Culture identification of periodontopathogens from the subgingival biofilm in diagnosis and treatment of severe chronic periodontitis (target antimicrobial therapy and microbiological control of the treatment effectiveness)

LEADING SCIENTIST: Galina Miliova Gergova, MD

RESEARCH TEAM:

- Kamen Georgiev Kotsilkov, MD
- Assoc. Prof. Dr Christina Lazarova Popova, MD
- Assoc. Prof. Liudmila Boyanova Georgieva, MD
- Assoc. Prof. Lena Petrova Setchanova, MD
- Velitchka Teodosieva Dosseva, MD

ORGANIZATION UNIT: Dept. of Microbiology; FDM, Dept. of Periodontology

RESULTS (abstract):

The microbial aetiology of inflammatory periodontal diseases provides the rationale for the use of antimicrobial medication in periodontal therapy. The evidence for bacterial specificity in periodontitis has accumulated and strengthened over the past three decades. The concept of bacterial specificity and the data that the antibiotic agent in vivo can exceed concentrations necessary to kill or inhibit the pathogen(s) advocate the contemporary approach of adjunctive antimicrobial periodontal treatment. The present study revealed that the adjunctive antibiotic treatment could lead to additional effectiveness of the healing of the periodontal tissues in patients with moderate and severe periodontitis. The target antibiotic treatment demonstrates considerable better reduction of the distribution of the periodontal pockets with PD>7mm and almost twice as higher reduction of the attachment loss compared with the non specific broad- spectrum antimicrobial treatment. The microbiological identification of the periodontal pathogens in deep periodontal pockets is recommended in periodontitis patients with moderate and severe periodontitis in order to target the periodontal treatment and to assure better control of the microbial factor resulting in better reduction of the pocket depth and higher attachment gain. This approach could assist in achieving stable periodontal status; limit the requirement of surgical procedures and ensuring better maintenance of the periodontal health.

SCIENTIFIC PRESENTATIONS AND PUBLICATIONS:

- Kotsilkov K et al. Effectiveness of the target antibiotic administration in the treatment of the severe chronic periodontitis. Part I – microbiological evaluation. Journal of IMAB, Annual Proceeding (Scientific Papers) 2009, Book 2, part Dentistry (Oral and Dental Medicine), 95-101p.

- Boyanova L et al. Microbiological diagnosis of the severe chronic periodontitis. Journal of IMAB, Annual Proceeding (Scientific Papers) 2009, Book 2, part Dentistry (Oral and Dental Medicine), 89 – 94p
- Kotsilkov K et al. Effectiveness of the target antibiotic administration in the treatment of the severe chronic periodontitis. Part I – microbiological evaluation. 19-th Annual Assembly of IMAB, 7-10May, 2009, Varna, Bulgaria, p. 4.
- Boyanova L et al. Microbiological diagnosis of the severe chronic periodontitis. 19-th Annual Assembly of IMAB, 7-10 May, 2009, Varna, Bulgaria, p. 3.

Contract Nr.6/2008 Synthesis, physicochemical and pharmacological investigation of new platinum complexes with potential antitumor activity

LEADING SCIENTIST: Assist. Prof. Adriana Georgieva Bakalova, PhD

RESEARCH TEAM:

- Prof. Margarita Hristova Karaivanova, DSc
- Assoc. Prof. Darvin Slavchev Ivanov, PhD, Dept. of Chemistry
- Assist. Prof. Rossen Todorov Buyukliev, PhD, Dept. of Organic Chemistry
- Assist. Prof. Georgi Zvetanov Momekov, PhD, Dept. of Pharmacology, Pharmacotherapy and Toxicology
- Maya Petrova Kavlakova, PhD student, Dept. of Chemistry
- Hristo Plamenov Varbanov, PhD student in Vienna, Austria.

ORGANIZATION UNIT: Faculty of Pharmacy, Dept. of Chemistry

RESULTS (abstract):

Two new organic compounds 3-amino-5-methyl-5-(4-pyridyl)hydantoin (AMPH) and 3,5-dimethyl-5-(4-pyridyl)hydantoin (DMPH) and seven new Pt(II) and Pt(IV) complexes with the same compounds, used as carrier ligands are synthesized. A new hydantoin derivative AMPH is synthesized and suitable crystals for X-ray diffraction analysis have been isolated and its structure was determined. This compound is used as organic carrier ligand in synthesis of four Pt(II) and Pt(IV). The geometry of organic ligand and its platinum complexes in gas phase are defined by quantumchemical approach. The ligand structure is calculated using the hybrid DFT method and is compared with the data, obtained by X-ray analysis. The structure of new platinum complexes is optimized by the same DFT method. Some physicochemical parameters as dipole moment, HOMO/LUMO energies and ESP charges were calculated. A new organic compound DMPH is synthesized, which is used as carrier ligand in the synthesis of three Pt(II) and Pt(IV) complexes with chloride and iodide anions as leaving groups. Molar conductivity of new seven platinum complexes is determined. In line with the literature data, all studied compounds can be regarded as non-electrolytes. All new compounds are investigated for cytotoxicity in vitro on panel of human tumour cell lines. To determine the quantity dependence “structure-cytotoxic activity” Free-Wilson method is used. To construct the model IC₅₀ values, obtained in cell line SKW-3 are utilized. The results show, that the model has good interpreted ability, but doesn't have predicted ability.

SCIENTIFIC PRESENTATIONS AND PUBLICATIONS:

- Bakalova AG et al. Novel Pt(II) and Pt(IV) complexes with 3-amino-5-methyl-5-(4-pyridyl)-2,4-imidazolidenedione. Synthesis, physicochemical, chemometric and pharmacological investigation, Inorg. Chim. Acta (in the press).
- Bakalova AG et al. New platinum complexes with 5-methyl-5-(4-pyridyl)hydantoin and its 3-methyl derivatives. Synthesis, characterization and invitro cytotoxic activity. Quantitative structure-activity relationships, European Journal of Medicinal Chemistry (prepare for the press).
- The student Hristo Varbanov takes part in Student's scientific session for students and PhD 2008 /November, 2008/ in Sofia, Bulgaria with plenary lecture on the theme: „Synthesis, chemometric and pharmacological investigation of new platinum and palladium complexes with 5-methyl-5-(4-pyridyl)hydantoin and its derivatives”.
- One part of the obtained investigations is included in a diploma of Hristo Plamenov Varbanov on the theme: „Synthesis, chemometric and pharmacological investigation of new platinum and palladium complexes with 5-methyl-5-(4-pyridyl)hydantoin and its derivatives”. With this diploma - pharmacist Hristo Varbanov win a First prize in the competition “Shimadzu” of the Union of the chemists in Bulgaria for 2008 year.
Nowadays pharmacist Hristo Plamenov Varbanov takes doctors degree in B. Keppler's group in the Vienna University, Austria.

Contract Nr.7/2008 Synthesis and characterization of new derivatives of hydrazones and their metal complexes as potential anti-tumor agents.

Pharmacological investigation of the new compounds

LEADING SCIENTIST: Assoc. Prof. Darvin Slavchev Ivanov, PhD, Dept. of Chemistry, Faculty of Pharmacy

RESEARCH TEAM:

- Assist. Prof. Boriana Ivanova Nikolova-Mladenova, MSci, Dept. of Chemistry, Faculty of Pharmacy
- Assist. Prof. Georgi Tsvetanov Momekov, PhD, Dept. of Pharmacology and toxicology, Faculty of Pharmacy

ORGANIZATION UNIT: Dept. of Chemistry, Faculty of Pharmacy

RESULTS (abstract):

Two new hydrazones – 3-methoxy-salicylaldehydebenzoylhydrazone and 3-methoxy-salicylaldehyde-4-hydroxybenzoylhydrazone and new complexes of 3-methoxy-salicylaldehydebenzoylhydrazone with Zn(II), Co(II), Ni(II)) and Cu(II) were synthesized. The chemical structure of the compounds was determined by elemental analysis, UV-VIS, IR and NMR-spectroscopy. The structures and the chemical bonds of the obtained complexes were interpreted on the basis of a comparison of their spectral data with those of the free ligand. All these analyses suggest that 3-methoxy-salicylaldehydebenzoylhydrazone acts as a tridentate-ligand and coordinates through carbonyl oxygen, azomethine nitrogen and phenolic oxygen atoms forming a chelate ring. The ligand m-SBH and its complexes with copper(CuL), nickel(NiL) and zink(ZnL) exhibit prominent cytotoxicity against 4 human leukemic cell lines. The Co-complex is devoid of cytotoxicity. CuL shows highest activity, which is

comparable or even superior to that of mSBH, ZnL is less active, whereas NiL is characterized with the lowest activity within the series. The treatment of HL-60 cells with either the free ligand or the corresponding complexes is consistent with a prominent enrichment of the cytosole with DNA-fragments which evidences for induction of apoptotic cell death. The data obtained give us reason to conclude that in view of their pronounced cytotoxic and proapoptotic effects m-SBH and its complexes CuL and ZnL necessitate further more detailed pharmacological assessment.

SCIENTIFIC PRESENTATIONS AND PUBLICATIONS:

- Nikolova-Mladenova BI, G Momekov, DS Ivanov. Synthesis and cytotoxic activity of 3-methoxy-salicylaldehyde benzoylhydrazone, 8th International Conference of Anticancer Research ,Kos, Greece, October 17-22, 2008
- Nikolova-Mladenova BI, G Momekov, DS Ivanov. Synthesis and cytotoxic activity of 3-methoxy-salicylaldehyde benzoylhydrazone, Anticancer research, 2008, 28, 3328

Contract Nr.4/2008 Phytochemical investigation of *Gypsophila trichotoma* Wend. (Caryophyllaceae)

LEADING SCIENTIST: Prof. Stefan Dimitrov Nikolov, DSc

RESEARCH TEAM:

- Assoc. Prof. Iliana Nikolaeva Krasteva, Phd, Dept. of pharmacognosy
- Assist. Prof. Petranka Krumova Zdraveva, Dept. of pharmacognosy
- Assoc. Prof. Spiro Mihailov Konstantinov Phd, Dept. of pharmacology and toxycology
- Assist. Prof. Georgi Tsvetkov momekov, Phd, Dept. of pharmacology and toxycology
- Assist. Prof. Vessela Ivanova Balabanova, Dept. of pharmacognosy
- Teodora Nikolaeva Atanassova, clinical laboratory, Dept. of pharmacology and toxycology

ORGANIZATION UNIT: Dept. of Pharmacognosy, Faculty of Pharmacy

RESULTS (abstract):

The phytochemical study of butanol extract, obtained from the roots of *Gypsophila trichotoma* Wend. (Caryophyllaceae) led to the isolation of three new sulfated oleanane-type saponins. Their structures were established as 3-O-sulfoechinocystic acid 28- β -glucopyranosyl ester (1), 3-O-sulfooleanolic acid 28- β -glucopyranosyl ester (2) and 3-O-sulfoquillaic acid 28- β -glucopyranosyl ester (3) on the basis of chemical and spectral evidences. The antiproliferative effects of three extracts and purified saponin fractions were tested in a panel of human tumor cell lines, using the MTT-dye reduction assay. The butanol extract and purified saponin fractions, from which were isolated the saponins, showed the best antitumor activity. The seed germination of *Gypsophila trichotoma* at different conditions was tested. Comparatively good germination occurred only for seeds treated with gibberellic acid and temperature alternation (20°C/4°C). Germination on salty water was poor, but the percentage of seedlings survived to be planted was highest. Once the seedlings were planted in the flowerbed they developed well. Some of the seedlings developed generative stems too. Roots

and overground parts of *G. trichotoma* (introduced and wild samples) were analysed by thin-layer chromatography for saponins and for content of secondary metabolites.

SCIENTIFIC PRESENTATIONS AND PUBLICATIONS:

- Krasteva IN et al. 3-O-Sulfo-triterpenoid Saponins from *Gypsophila trichotoma* Wend. Z. Naturforsch., 64b, 2009, №3, 319-322.
- Balabanova VI et al. Possibility of cultivation and preliminary phytochemical study of endangered *Gypsophila trichotoma* Wend. Comptes rendus de l'Académie bulgare des Sciences, 2009 – in press
- Krasteva IN et al. Sulfated triterpenoid saponins from *Gypsophila trichotoma* Wend. Fifth Conference on Medicinal and Aromatic Plants of Southeast European Countries, Brno-Czech Republic, September 2-5, 2008. Book of abstracts, p.136.
- Balabanova VI et al. Cultivation and preliminary phytochemical study of endangered for the Bulgarian flora species *Gypsophila trichotoma* Wend. Fifth Conference on Medicinal and Aromatic Plants of Southeast European Countries, Brno-Czech Republic, September 2-5, 2008. Book of abstracts, p. 86.

Contract Nr.46/2008 Investigation of different starins of Agrobacterium rhizogenes on induction of genetical transformation In vitro in medicinal plants and influence of on the production of biologically active substances

LEADING SCIENTIST: Asoc. Prof. Dr. Iliana Ionkova

RESEARCH TEAM:

- Iliana Ilieva Ionkova
- Stefan Zvetkov Ninov
- Iskra Antonova Antonova
- Zora Yordanova Georgieva
- Desislava Georgieva Penkova

ORGANIZATION UNIT: Faculty of Pharmacy, Dept. of Pharmacognosy and botany

RESULTS (abstract):

A phytochemical investigation of *Linum thuracicum* (Griseb.) Degen ssp. *thuracicum* led to the identification of flavonoids(0,1%), polysaccharides (11,53%), and tanins(0,15%). Callus and suspension cultures established to study accumulation of lignans and flavonoids. PTOX and MPTOX were identified in the cultures and in the intact plant extracts. 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 with etoposide as a positive control. The extract from *Linum thuracicum* (Griseb.) Degen ssp. *thuracicum* showed a moderate cytotoxicity to all tested cell lines.

SCIENTIFIC PRESENTATIONS AND PUBLICATIONS:

- D Milanova, I Ionkova, (2009) DPPH radical scavenging activity of fractionated extracts from plant and in vitro cultures from *Linum thuracicum* ssp *thuracicum* and *Linum thuracicum* ssp *multiflorum*, *Herba Polonica*, submitted
- I Ionkova. (2008), Aritetralin lignans from in vitro cultures of *Linum thuracicum* and their cytotoxic activity, PSE Symposium Natural Products in Cancer Therapy, Naples, Italy, p.P24

Contract Nr.41/2008 Isolation and identification of benzophenones and others phenolic compounds from Hypericum species and in vitro investigation of DPPH – radical scavenging and antioxidant activities

LEADING SCIENTIST: Assoc. Prof. Gerassim M. Kitanov, PhD

RESEARCH TEAM:

- Assist. Prof. Paraskev T. Nedialkov, PhD
- Assist. Prof. Dimitrina Zh. Zheleva – Dimitrova, PhD

ORGANIZATION UNIT: Faculty of Pharmacy

RESULTS (abstract)

Thirteen Hypericum species growing in Bulgaria were investigated. Several known compounds – the benzophenones annulatophenonoside, acetylannulatophenonoside, annulatophenone and the flavonoid O-glycoside guajaverin were isolated for the first time from the aerial parts of *H. maculatum*. In addition, hyperoside, isoquercitrin and miquelianin were isolated from this plant. The structures of the compounds were established by chemical and physical techniques. The quantification of tannins and flavanoids were determined in 13 Hypericum species using Folin-Chicalteu reagent and AlCl_3 , respectively. The amounts of the tannins ranged from 1.30 ± 0.01 mg/100 g dw in *H. elegans* to 8.67 ± 0.02 g/100 g dw in *H. perforatum*. The highest concentration of flavonoids was found in *H. cerastoides* (7.64 ± 0.02 g/100g dw) although, the lowest amount was established in *H. olympicum* (1.25 ± 0.03 g/100g dw). Methanolic extracts from the Hypericum species assayed together with the compounds isolated from *H. maculatum* were analyzed for radical scavenging and antioxidant activities using DPPH-, ABTS – free radicals, total antioxidant activity (FRAP assay) and FTC method. Butylated hydroxytoluene and ascorbic acid were used as positive controls. Isoquercitrin, methanolic extracts from *H. cerastoides*, *H. perforatum* and *H. maculatum* demonstrate the highest antioxidant activities and are potential source of natural antioxidant compounds.

Contract Nr.3/2008 Antineoplastic (cytotoxic) acylphloroglucinols from Bulgarian Hypericum L. species (St. John's Wort) – bioactivity-guided isolation, structural elucidation and pharmacological characterization

LEADING SCIENTIST: Assist. Prof. Paraskev Todorov Nedialkov, PhD

RESEARCH TEAM:

- Assist. Prof. Georgi Tzvetanov Momekov, PhD,
- Assist. Prof. Dimitrina Zhivkova Zheleva-Dimitrova, PhD,
- Assoc. Prof. Gerassim Milchev Kitanov, PhD,

ORGANIZATION UNIT: Faculty of Pharmacy, Dept. of Pharmacognosy and Botany

RESULTS (abstract):

Non-polar (PE and DCM) and polar (MeOH) extracts of thirteen Hypericum species have been screened for cytotoxicity on three leukemic cell lines (KE-37, K-562 and HD-MY-Z) using MTT test. All non-polar extract showed strong to moderate cytotoxicity with IC_{50} values ranging from 4.5 to 167.2 $\mu\text{g/mL}$. PE extracts compared to DCM extracts exerted equal or slightly higher cytotoxic effects, exception to this rule were the extracts from *Hypericum barbatum*, *H. richerii*, *H. rumeliacum*, *H. umbellatum* and *H. tetrapterum*.

Methanolic extracts with few exceptions were non-toxic in concentrations less than 200 µg/mL. In addition, from DCM extract of *Hypericum elegans* Stephan ex Willd. two cytotoxic acylphloroflucinols have been isolated. The structures of the compounds were elucidated as (E)-(2-(3,7-dimethylocta-2,6-dienyloxy)-4,6-dihydroxyphenyl)(phenyl)methanone named elegaphenone and 7-epi-clusianone by means of spectral analysis (NMR, IR, UV, MS). The former compound is a new natural products where the later was found for the first time in *H. elegans*. Both substances showed strong cytotoxicity KE-37, K-562 and HD-MY-Z cell lines with IC₅₀ values ranging from 13.9 to 16.9 µM for elegaphenone and from 9.8 to 13.6 µM for 7-epi-clusianone.

Contract Nr.5/2008 Study on the hepatotoxic effects of substrates, undergoing bioactivation and possibilities of protection, on isolated rat hepatocytes

LEADING SCIENTIST: Prof. M. Mitcheva, MD, PhD

RESEARCH TEAM:

- Prof. Stefan Dimitrov Nikolov, Dept. of Pharmacognosy and Botany
- Assist. Prof. Vessela Bisserova Vitcheva
- Assist. Prof. Rumiana Lubomirova Simeonova
- Assoc. Prof. Iliana Krasteva, Dept. of Pharmacognosy and Botany
- Assist. Prof. Magdalena Spasova Kondeva, PhD

ORGANIZATION UNIT: Faculty of Pharmacy, Dept. of Pharmacology, Pharmacotherapy and Toxicology

RESULTS (abstract):

The aim of the following project was to assess the cytotoxicity of cyclophosphamide, bendamustine and cocaine, substrates of cytochrome P 450, undergoing extensive hepatic bitransformation and influence of the toxic mechanisms by using the classical hepatoprotector silymarin and newly isolated from *Astragalus hamosus* L flavonoide – rhamnocitrine 4'-β-D-galactopiranozide. Cyclophosphamide, bendamustine and cocaine showed concentration dependent toxicity. The incubation of hepatocytes, isolated from Phenobarbital-induced rats, with cyclophosphamide and cocaine aggravated their toxicity. This is probably due to an involvement of Phenobarbital inducible isoforms in their metabolism and toxicity. Bendamustine toxicity did not change, that correlates with literature data for its metabolism to metabolites with less or similar toxicity to the parent compound. The role of biotransformation in cyclophosphamide and cocaine toxicity was proved by using amiodarone, an inhibitor of CYP3A isoform that mediates part of the hepatic metabolism of both compounds. The pre-incubation of the hepatocytes with amiodarone resulted in reduction of their cytotoxic effects. Amiodarone did not show any effect on bendamustin toxicity. Comparing the effects of the classic hepatoprotector silymarine and the newly isolated flavonoide rhamnocitrine 4'-β-D-galactopiranozide, with possible antioxidant activity, on cytotoxicity of the studied compounds became clear that silymarin showed more pronounced and more complex. Rhamnocitrine showed itself as an antioxidant.

SCIENTIFIC PRESENTATIONS AND PUBLICATIONS:

- M Kondeva-Burdina, A Kostovski, M Karaivanova, M Mitcheva. Comparative In Vitro Study Of The Effects Of Bendamustine And Cyclophosphamide On Cell

Viability And LDH Leakage In Freshly Isolated Rat Hepatocytes. 45th Congress of the European Societies of Toxicology; Rhodos, Greece, 5-8 October, 2008; J Tox Let 2008 180S S1-S246, pp 108

- R Simeonova, M Kondeva-Burdina, V Vitcheva, M Mitcheva. In vitro toxicity of D-amphetamine and cocaine in hepatocytes, isolated from spontaneously hypertensive rats (SHR) and normotensive wistar rats (NTR). 45th Congress of the European Societies of Toxicology; Rhodos, Greece, 5-8 October, 2008; J Tox Let 2008 180S S1-S246, pp 117

Contract Nr.25/2008 Synthesis, isolation and characteristics of lanthanide complexes of 4-hydroxycoumarin derivatives with anti-HIV activity. Screening of new synthesized complexes in cell culture

LEADING SCIENTIST: Assoc. Prof. Dr. Ilia Manolov Iliev

RESEARCH TEAM:

- Stefan Andreev Dochev, student
- Prof. Radka Mladenova Argirova, DSc, Laboratory of Retroviruses
- Assist. Prof. Georgy Tzvetanov Momekov, PhD, Dept. of Pharmacology, pharmacotherapy and toxicology
- Assist. Prof. Petya Dinkova Genova, MD, Laboratory of Cell culture
- Assoc. Prof. Daniela Dundarova, MD, Laboratory of Cell culture, NCIPID

ORGANIZATION UNIT: BG-1000 Sofia, Dunav 2 St., Faculty of Pharmacy, Dept. of Organic Chemistry, tel. 9236535

RESULTS (abstract):

New complexes of 4-hydroxycoumarin derivatives with lanthanide ions were synthesized. The substances were characterized and identified by means of elemental analyses, IR- and NMR-spectral analyses. It was established that no matter what was the molar ratio of the reagents, the complexes were 1:1 metal: ligand. The biscoumarins and their lanthanide complexes exert prominent cytotoxicity in a panel of human tumor cell lines, whereby the ortho-trimethoxy analogues 2 and especially 3 are significantly more active than the dimethoxy-compound 1. Among the coordination compounds the lanthanide complexes show highest activity, which is comparable or even superior to that of the free ligand, whereas the corresponding lanthanum and neodymium compounds are less potent. The 24 h treatment of KE-37 cells with either 3 or its Cerium (3a) lanthanum (3b) or neodymium (3c) complexes leads to prominent increase of the cellular histon-associated DNA-fragments which is indicative for induction of programmed cell death. The data obtained show that the studied coumarin derivatives and their lanthanide complexes could be considered as perspective leading compounds for elaboration of larger series of homologues, whose pharmacological evaluation would allow the delineation of the structure-activity relationships for this class of antineoplastic agents, and moreover would condition the rational design of more potent analogues. The anti-HIV-1 antiviral activity of the three ligands was confirmed. A high activity of the newly synthesized complexes was established. Some of them, for example (L-2)Nd, (L-2)La, show even higher activity than the ligands in a biological test. Others, for example (L-1)Nd, do not show any antiviral activity at all. La-complexes of all three ligands showed invariable and distinct suppression of the viral replication.

SCIENTIFIC PRESENTATIONS AND PUBLICATIONS:

- Genova-Kalou P et al. Rare-Earth metal complexes with 4-hydroxycoumarins show higher therapeutic efficacy than their ligands in cell culture. 7th International Symposium on Trace Elements in Human: new perspectives. Proc., Athens, 13 – 14 october 2009, p. 77–81.
- Raleva S et al. Evidence for a new inhibitor of Human Immunodeficiency Virus – type 1 (HIV-1) integrase. Poster presentation. Abstracts of the 6th Balkan Conference of Microbiology (Microbiologia Balkanica), Ohrid, Macedonia, 28 – 31 October, 2009, Abstract 4.23P, 95.
- Genova-Kalou P et al. Cytotoxicity and antiviral activity of rare earth metal complexes with 4-hydroxycoumarins in cell cultures. Fourth Workshop “On biological activity of metals and metal compounds”. November 24 – 25, 2009, Sofia, Abstract BO2, 17.

Contract Nr.37/2008 Changes in SHBG and the metabolites of testosterone (DHEA) during experimental polycystic ovary and the connection with insulin resistance

LEADING SCIENTIST: Prof. Nadka Boyadjieva, MD, PhD, DSc

RESEARCH TEAM:

- Vania Slavova, PhD student, Dept. of Pharmacology and Toxicology
- Madlen Nesterova-lab technique, Dept. of Pharmacology and Toxicology

ORGANIZATION UNIT: Dept. of Pharmacology and Toxicology, Medical Faculty

RESULTS (abstract):

The effects of two pharmacological substances as testosterone propionate or 4-tert-octylphenol (4-OR) were investigated on female Wistar rats. The dose- and time-effects of drugs on metabolic parameters, insulin, ovaries, and plasma levels of SHBG and DHEA and body weight of rats were determined. The results demonstrated the development of polycystic ovaries after a long treatment with testosterone propionate or 4-OP. In addition, testosterone caused hyperinsulinemia and changes in fat metabolism. Testosterone elevated the plasma levels of DHEA. Both substances did not affect the plasma levels of SHBG in rats. 4-OP caused polycystic ovaries without changing of the metabolism or DHEA. Two experimental models of polycystic ovaries were developed by using of pharmacological substances. Taken together, the data suggest that hyperinsulinemia during hyperandrogenemia can cause the development of polycystic ovaries. In addition, our in vivo data support the effect of 4-OR in pathogenesis of polycystic ovaries.

Agreement №1/2009 to Contract Nr.21/2008 Immunocytochemical study of glutamate NMDA receptors in lower vertebrates' retina

LEADING SCIENTIST: Prof. Liliya Alexandrova Vitanova, MD, PhD, DSc

RESEARCH TEAM:

- Assoc. Prof. Petia Nikolova Kupenova, MD, PhD

- Iliana Anatolieva Alexandrova, MD.

ORGANIZATION UNIT: Dept. Physiology, Faculty of Medicine

RESULTS (abstract):

NMDA (N-methyl-D-aspartate) receptor mediates the powerful excitatory influences of glutamate – one of the most common neurotransmitters in the CNS. It is a tetrameric ion channel, consisting of NR1 and NR2 subunits. While the NR1 subunit is an obligatory component of the NMDA receptor, different subtypes of NR2 subunits may participate. Among the four NR2 subunit types - NR2A to NR2D, the latter two are least studied. That's why the aim of this study was to investigate immunocytochemically the possible distribution of NR2C and NR2D subunits in the retina of frog. Our results, obtained using indirect immunofluorescence method, revealed that the two NMDA receptor subunits are well expressed in the retina. They are localized in retinal glia, the Muller cells. We could not obtain labeling in the inner plexiform layer, the place where the synaptic contacts of the glutamatergic neurons are most abundant. In double labeling experiments, partial colocalization of the NR2C and NR2D with the NR1 subunit was observed. On the base of these results and our previous data, a conclusion might be drawn that in frog retina the glial NMDA receptors differ in their characteristics from the neuronal NMDA receptors. In addition, it may be supposed that several subtypes of glial NMDA receptors may exist. The role of the NMDA receptors in normal functioning of the Muller cells and the retina as a whole is discussed.

SCIENTIFIC PRESENTATIONS AND PUBLICATIONS:

- L. Vitanova. Ionotropic glutamate receptors in frog retina as revealed by immunocytochemistry. In: Frogs: Biology, Ecology and Uses. Nova Science Publishers, 2011. In press.

Contract Nr./2009 Involvement of protein kinase CK2 in the regulation of ODC/polyamines system during differentiation of normal human epidermal keratinocytes

LEADING SCIENTIST: Antonia Rumenoova Isaeva, PhD

RESEARCH TEAM:

- Vanio Ivanov Mitev, MD, PhD, DSc
- Bistra Rosenova Benkova, PhD

ORGANIZATION UNIT: Faculty of Medicine, Dept. of Medical chemistry and biochemistry

RESULTS (abstract):

Protein kinase CK2 (formerly termed “casein kinase 2”) is an extremely conserved, constitutively active Ser/Thr protein kinase with central role in cell signaling. To further characterize its implication in the signal transduction, its activity was inhibited by 4, 5, 6, 7-tetrabromobenzotriazole (TBB) and effects on L-ornithine decarboxylase (ODC) and polyamines content were investigated in autocrine differentiating normal human epidermal keratinocytes. The implication of CK2 did not occurred the transcriptional control of *Odc*, as no effects on transcriptional activity of c-Myc were detected upon TBB treatment and ODC protein levels were unchanged. However, CK2 participated in the regulation of ODC activity, since TBB triggered depletion of putrescine pools. Spermidine and spermine were

significantly less affected by TBB. The observed polyamines depletion was in dose dependent manner. Taken together our data highlights a new role of CK2 in the cell signalling, which is fulfilled by controlling the ODC activity. The implication of CK2 in the regulation of ODC is during keratinocytes autocrine differentiation and is not mediated by c-Myc.

Contract Nr.26/2009 Involvement of protein kinase CK2 in the signal transduction regulation of keratinocyte differentiation

LEADING SCIENTIST: Prof. Vanio Ivanov Mitev, MD, PhD, DSc

RESEARCH TEAM:

- Antonia Rumenova Isaeva, PhD
- Assist. Prof. Silvia Georieva Kalenderova, MSc

ORGANIZATION UNIT: Dept. of Medical chemistry and biochemistry, Faculty of Medicine

RESULTS (abstract):

Accumulating evidences implicate CK2 in almost each aspects of cellular physiology and assign it a central place in the signal transduction regulation. Although, the involvement of CK2 in cell signalling is vast-investigated, virtually nothing is known about its contribution to signal control of keratinocytes differentiation. Thus, the aim of this study was to investigate participation of CK2 in the signalling during keratinocytes autocrine differentiation. To achieve this objective, CK2 activity in autocrine differentiating epidermal keratinocytes was inhibited by 4, 5, 6, 7-tetrabromobenzotriazole (TBB) and activities of major signal transduction regulators of keratinocytes differentiation – ERK1/2 and p38 MAPK were examined. We have established that inhibition of CK2 activity induced reciprocal changes in ERK1/2 and p38 MAPK functioning, without affecting their expression. ERK1/2 activity was strongly suppressed, while activity of p38 was increased. We have also found that the activity of upstream and specific for p38 MAPK kinase MEK3/6 was also stimulated by TBB. The used concentration of TBB did not affect keratinocytes viability. These original results clearly demonstrate the participation of CK2 in the signal transduction pathway controlling MEK3/6, p38 MAPK and ERK1/2 in the used model system.

SCIENTIFIC PRESENTATIONS AND PUBLICATIONS:

- Isaeva A, V Mitev. CK2 is acting upstream of MEK3/6 as a part of signal control of ERK1/2 and p38 MAPK during keratinocytes autocrine differentiation. Zeitschrift für Naturforschung C (submitted).

Contract Nr.23/2009 Study of diurnal rhythms of depressive state in kainate model of epilepsy in normotensive and spontaneously hypertensive rats

LEADING SCIENTIST: Prof. Alexander G. Stoynev, MD, PhD, DSc, Dept. of Pathophysiology, Faculty of Medicine, MU - Sofia.

RESEARCH TEAM:

- Petya Markova, research assistant, Dept. of Physiology
- Daniela Pechlivanova, research fellow, PhD, Institute of Neurobiology, BAS
- Jane Tchekalarova, research fellow, PhD, Institute of Neurobiology, BAS

ORGANIZATION UNIT: Dept. of Pathophysiology, Faculty of Medicine, MU - Sofia

RESULTS (abstract):

Our previous data showed that normotensive Wistar (WIS) and spontaneously hypertensive rats (SHRs) with developed chronic stage of kainic acid (KA)-induced epilepsy displayed different diurnal patterns of locomotor and exploratory activity and lower level of anxiety versus controls. The main focus of this study was to reveal strain-specific diurnal variations in spontaneous recurrent seizures (SRS) and depressive-like behavior in WIS and SHRs during the chronic stage of KA model of temporal lobe epilepsy (TLE). Rats were night and day video monitored to detect SRS at 3rd and 4th month after KA-induced status epilepticus. Epileptic WIS and SHRs showed progressive increase of SRS and higher seizure frequency during the light phase. KA-treated WIS rats exhibited depressive-like behavior during the light phase while SHRs during the night phase as concerns the sucrose preference and responses in forced swim test. Control and KA-treated WIS rats showed higher anxiety in comparison with hypertensive rats during both phases of the light/dark cycle, as concerns inhibitory avoidance in T-maze test. Control WIS rats had higher level of anxiety compared to SHRs (light phase) and KA-treated WIS (dark phase), as concerns escape latency. This study suggests that WIS and SHRs develop depressive-like behavior during the chronic phase of KA model of TLE, with strain-dependent differences in its diurnal variation.

SCIENTIFIC PRESENTATIONS AND PUBLICATIONS:

- Tchekalarova J, D Pechlivanova, C Atanasova, P Markova, A Stoynev. Study of diurnal rhythms of depressive state in kainate model of epilepsy in normotensive and spontaneous hypertensive rats. *Comptes Rendus de L'Academie Bulgare des Sciences*, 2010 (in press).
- Tchekalarova J et al. Study of diurnal variation in depressive-like behavior of Wistar and spontaneously hypertensive rats in kainate model of epilepsy. *7th FENS Forum of European Neuroscience*, Amsterdam, July 3-7, 2010. Ref.: *FENS Abstr.*, vol.5, 106.44, 2010

Contract Nr.3/2009 Correlation between obstructive sleep apnea syndrome and depressive symptoms

LEADING SCIENTIST: Assoc. Prof. Ognian Borisov Georgiev, PhD, Head of Clinic of Pulmonology, UH "Alexandrovska", MU - Sofia

RESEARCH TEAM:

- Prof. Vihra Krumova Milanova, DSc, Clinic of Psychiatry, UH "Alexandrovska"
- Assoc. Prof. Daniela Stoichkova Petrova, PhD, Clinic of Pulmonology, UH "Alexandrovska"
- Assist. Prof. Tsanko Lilyanov Mondeshki, Clinic of Internal Medicine, UH "Alexandrovska"
- Assist. Prof. Radoslav Goergiev Bilyukov, Clinic of Internal Medicine, UH "Alexandrovska"

ORGANIZATION UNIT: UH "Alexandrovska", Clinic of Internal Medicine, Clinic of Pulmonology

RESULTS (abstract):

Our results show that there is a complex association between OSA and depression. This could be explained by the influence of several factors, that are characteristic for OSA – body-mass-index, arousal index, sleep fragmentation and intermittent overnight hypercapnia. The main pathophysiological mechanism of OSA - intermittent hypoxemia, estimated by the desaturation index or the duration of sleep with saturation under 90% are not statistically significant for the development of depressive episodes. According to our data the role of overnight intermittent hypercapnia is of greater importance. A larger cohort of patients is however needed in order to confirm these preliminary results. The study of the pathogenetic and pathophysiological mechanisms, determining the association OSA/ depression, would be of importance for the early diagnosis, adequate treatment and improvement of the quality of life.

SCIENTIFIC PRESENTATIONS AND PUBLICATIONS:

- R Bilyukov, Ts Mondeshki, O Georgiev, D Petrova. “Depressive symptoms in patients with obstructive sleep apnea”. “Thoracic Medicine” 2011, Vol. 3, Issue 1.
- Ts Mondeshki, R Bilyukov, D Petrova, O Georgiev. “The influence of intermittent overnight hypercapnia and sleep fragmentation on the depressive symptoms in obstructive sleep apnea patients”. “Thoracic Medicine” 2011, Vol. 3, Issue 2.

Contract Nr.9/2009 Phenotype characteristic of an isolated population

LEADING SCIENTIST: Anelia Tzolova Kuncheva- Beleva, MD, Ph.D. student, Dept. of Psychiatry, UH “Alexandrovska”, MU - Sofia

RESEARCH TEAM:

- Prof. Vihra Krumova Milanova, MD, PhD, Dept. of Psychiatry, UH “Alexandrovska”
- Assist. Prof. Radka Petrova Kaneva, PhD, MMC; Dept. of Chemistry and Biochemistry
- Tanya Nikolaeva Hristova, MD, Ph.D. student, Dept. of Psychiatry, UH “Alexandrovska”

ORGANIZATION UNIT: Psychiatric Clinic, UH “Alexandrovska”

RESULTS (abstract):

50 patients and 100 first degree relatives from an isolated population were clinically tested. 85% were ambulatory patients, 15% were hospitalized. 40% have affective disorders, 10% have been diagnosed with schizophrenia. 8% of the patients have bipolar affective disorder type 1, 20% have bipolar affective disorder type 2 and 52% have recurring depression. The average age of those included in the study is 46 years. The majority were women – 72%, compared to 28% men. With regard to education, two groups can be discerned. 50% had 8th grade education and 50% had high-school education, regardless of the diagnosis. Equally represented are those who have families and those who live alone. Fewer of the patients were employed – 24%, compared to 50% of the unemployed. Those who are bipolar have a family history of mental illness more frequently than the others. All patients with bipolar affective disorder have a relative with a mental disorder. Most of the patients had recurring depression (52%), bipolar affective disorder (28%) and schizophrenia (20%). The relative proportion of the affected patients in the cohort between those in eutimal state and those with an acute episode was 1:3. Current depression and mania/hypomania were equally

represented. Depressive episodes dominated in 75% of the affected patients, manic episodes dominated in 7 percent. The suicidal attempts were 15% among all tested. All of them were observed in patients with recurring depression. Equally represented are the affected patients with a phased development of the disease and those with alternating process – 51% and 49% respectively. In half of the patients with schizophrenia, the development of the disease is characterized by attacks, while in the other half it is characterized by graduated attacks. The clinical remissions are full in 60% of the studied patients with affective disorders and in 40 percent of those with schizophrenia. 13 percent of the patients have up to 3 occurrences of the disease, while 87% have over 3 episodes. 49% have been admitted in a psychiatric facility up to 3 times, a smaller portion have been hospitalized between 4 and 10 times. With regard to the duration of the disease, 32% have between 10 and 20 years of history of the disease, 40% have less than 10-year history and 28% have over 20-year history. In 6 of the tested individuals with an affective disorders, the diagnosis was determined according to axis I. Based on axis 2, a personal disorder was determined in only 5 of those tested. In 53 percent of those tested, there was somatic comorbidity – endocrinal pathology and arterial high blood pressure. 49% have general functioning level between 80 and 60, according to GAF. 41 percent have serious tightening of the general functioning level, measured over 80 points on 100 point scale. The disrupted psychosocial functioning is correlated to an early start or the disease in active age, the presence of observable sub-syndromes during remissions and cognitive disturbances in acute phases as well as periods without acute episodes. The results are preliminary and need a larger sample to validate the data.

Contract Nr.15/2009 Nuclear matrix and intermediate filaments (NM-IF) in mouse oocytes and cumulus cells

LEADING SCIENTIST: Assoc. Prof. Dimitrina Kirilova Dimitrova, MD, PhD

RESEARCH TEAM:

- Assist. Prof. Maya Dyankova Markova, PhD
- Assist. Prof. Ralitsa Stefanova Zhivkova, PhD
- Assist. Prof. Stefka Metodieva Delimitreva, PhD
- Assist. Prof. Venera Pantaleeva Nikolova

ORGANIZATION UNIT: Dept. of Biology, Faculty of Medicine, MU - Sofia

RESULTS (abstract):

Cytokeratins and vimentin showed identical distribution pattern. In extracted metaphase I and metaphase II oocytes, collapse of intermediate filaments (IF) was observed, probably due to cortical layer breakdown. However, at GV stage there was no visible difference between extracted and unextracted oocytes, showing that at this stage connections to the process maintain the whole structure stable. F-actin colocalized with IF completely. These cytoskeletal structures were observed in three compartments: 1) Bright and discrete cortical layer underlying the oolemma; 2) fibrillar structures corresponding to processes of cumulus cells through zona pellucida; 3) in the germinal vesicle, associating with the most condensed chromatin around the karyosphere. At the border between the cumulus process and the oocyte, microfilaments and IF formed ring-like structures. After transition to metaphase I, the following changes were observed: IF, while remaining connected to the metaphase chromosomes, concentrated around the meiotic spindle. Microfilaments dissociated from

chromosomes and formed the actin cap anchoring the spindle beneath the oolema from metaphase I to fertilization. The cortical layer of IF and microfilaments was preserved during metaphase I and II. When NM-IF fraction was used as antigen for ELISA, one of 4 sera of infertile women tested positive.

SCIENTIFIC PRESENTATIONS AND PUBLICATIONS:

- Markova M et al. Cytoplasmic intermediate filaments in mammalian gametes (review). *Andrologia* (Sofia), 19, 2010, No. 3, 14-17.
- Zhivkova R et al. Localization of cytokeratin and vimentin in maturing mouse oocytes. The Cytoskeleton in Development and Pathology – FEBS/EMBO Lecture Course in conjunction with European Cytoskeletal Forum and Swedish Association for Cytoskeletal Research, Stockholm, Sweden, 19 – 24. 06. 2010, p. 115.

Contract Nr.57/2009 Study on the association between the polymorphisms in the *interleukin-10* gene (*IL-10*) and the development of dermatomyositis in the Bulgarian population

LEADING SCIENTIST: Assist. Prof. Lyubomir Assenov Dourmishev, PhD, Dept. of Dermatology and Venerology, UH “Alexandrovska”

RESEARCH TEAM:

- Assist. Prof. Radka Petrova Kaneva, PhD, Dept. of Medical Chemistry and Biochemistry, Molecular Medicine Centre
- Zornitsa Gancheva Kamenarska, Mag. Pharm, PhD, MMC
- Rumyana Ivanova Dodova, PhD student, MMC

ORGANIZATION UNIT: Dept. of Dermatology and Venerology, UH “Alexandrovska”

RESULTS (abstract):

This was a case-control study aiming to investigate the association of five polymorphisms in the *IL-10* gene (-1082G/A, -592C/T, -3575A/T, -2763C/A и -2849G/A) with the etiology of adult dermatomyositis in Bulgarian patients. The cohort consisted of 27 patients with adult dermatomyositis, 27 with system lupus erythematosus and 60 healthy unrelated controls who matched the patients on terms of age, gender and ethnicity. The genotype *IL-10* -3575 TT [p=0.0455, OR 2.54, 95%CI 0.96-6.69] and the T-allele [p=0.0696, OR 1.98, 95%CI 0.87- 4.48] showed association with both dermatomyositis and SLE. The association is stronger in men with SLE [T-p=0.062, OR 6.5, 95%CI 0.74- 56.99/ TT-p=0.100, OR 6.86, 95CI 0.66-71.72] and thermatomyositis [T-p=0.057, OR 4.5 95%CI 0.87- 23.3/ TT-p=0.105, OR 4.57, 95%CI 0.72-29.13] than in women. The *IL-10* -1082G/A did not show association with dermatomyositis or SLE. Genotypes which contain the -592A allele are more frequent in patients with SLE than in the controls which shows tendency for assiciacion of the A-allele with SLE [p=0.066, OR 2.26, 95%CI 0.89-5.72]. The association is stronger in women with SLE [p=0.031, OR 3.25, CI 1.08-9.82] than in men.

SCIENTIFIC PRESENTATIONS AND PUBLICATIONS:

- Petrova M. Study of the association between the polymorphisms in the *interleukin-10* gene (*IL-10*) and the development of dermatomyositis and systemic lupus erythematosus in Bulgarian patients. Master thesis, Sofia, 2010.

- Dourmishev L. Juvenile dermatomyositis: etiopathogenesis, clinical forms, therapy and prognosis. *MEDINFO* 2010; (in press).
- Dourmishev L. 19 Congress of the EADV, Gothenburg, October 5-10 2010 – participation in sister societies sessions of the European Immunodermatology Society and European Society of Cutaneous Lupus Erythematosus

Contract Nr.54/2009 Analysis of large genomic deletions, insertions and rearrangements in *BRCA1* and *BRCA2* genes in bulgarian patients with familial breast cancer

LEADING SCIENTIST: Assist. Prof. Atanaska Velichkova Mitkova, PhD

RESEARCH TEAM:

- Assist. Prof. Radka Kaneva, PhD, Dept. Of Medical Chemistry and Biochemistry
- Prof. Vanyo Mitev, MD, PhD, DSc, Dept. of Medical Chemistry and Biochemistry
- Ivo Kremensky, MD, PhD, National Genetic Laboratory, UH of OBGYN
- Rumyana Dodova, PhD student, Dept. of Medical Chemistry and Biochemistry
- Svetla Nikolova, PhD student, Dept. of Obstetrics and Gynaecology
- Assoc. Prof. Svetlana Christova, MD, PhD, Center of Clinical Pathology, UH“Alexandrowska”
- Assist. Prof. Alexandrina Vlahova, MD, Center of Clinical Pathology, UH“Alexandrowska”
- Assist. Prof. Tihomir Dikov, MD, Center of Clinical Pathology, UH“Alexandrowska”
- Assoc. Prof. Atanas Jonkov, MD, PhD, Clinic of Common and Hepatic Surgery, UH“Alexandrowska”
- Assist. Prof. Theophil Angelov Sedloev, MD, II Surgery Clinic, UH“Alexandrowska”

ORGANIZATION UNIT: Faculty of Medicine, Dept. of Medical Chemistry and Biochemistry

RESULTS (abstract):

The reasons of breast cancer in many studied families are large genomic deletions, insertions and rearrangements in *BRCA1/2* genes. In the present study we performed MLPA analysis of large genomic *BRCA1/BRCA2* alterations in 100 breast cancer patients fulfilling the BCLC criteria for *BRCA* mutation carriers. The frequency of the large genomic alterations was 8%, which was in consistency with previous studies in other populations. Four genomic alterations were found in the *BRCA1* gene (4%): del *BRCA1* ex 11A in patient with both breast and ovarian cancer; del *BRCA1* ex 13 in a women with early onset and family history of breast and prostate cancer; dup *BRCA1* ex 14-15 and dup *BRCA1* ex 20 in two patients with family history of breast cancer. The observed *BRCA2* mutations were also 4 (4%): del *BRCA2* ex 3B in a patient with family history of breast cancer; del *BRCA2* ex 25-27 in a yang women with early onset and family history; dup *BRCA2* ex 9 and dup *BRCA2* ex 27, respectively, in two women with early onset. In conclusion, combination of MLPA with the conventional methods for mutation screening will assist the discovery of all spectra of mutations in Bulgarian breast cancer patients.

SCIENTIFIC PRESENTATIONS AND PUBLICATIONS:

- Dodova R, Mitkova A, Caulevska M, Vlahova A, Dikov T, Sedloev T, Jonkov A, Kremensky I, Christova S, Mitev V, Kaneva R. Association of polymorphisms and mutations in BRCA1 gene with breast cancer risk in Bulgarian familial cases. European Association for Cancer Research Conference, 26-29 June 2010, Oslo, Norway. Abstract book.

* The obtained results are of significant importance and will be published after conformation of the large genomic deletions/insertions with other independent method, which is beyond the aim of the current project

Contract Nr.32/2009 Molecular characteristics of Fragile-X Syndrome in Bulgaria. Introduction and comparison of the two diagnostic approaches – the classical Southern blot analysis and the modern PCR/MS-MLPA methods

LEADING SCIENTIST: Assist. Prof. Bilyana Georgieva Georgieva, PhD

RESEARCH TEAM:

- Prof. Vanyo Mitev, MD, PhD, DSc, Dept. of Medical Chemistry and Biochemistry,
- Assist. Prof. Albena Todorova, PhD, Dept. of Medical Chemistry and Biochemistry
- Assoc. Prof. Radka Tincheva, MD, Dept. of Pediatrics, Clinic of Endocrinology, diabetes and genetics
- Assist. Prof. Daniela Avdjieva, MD, Dept. of Pediatrics, Clinic of Endocrinology, diabetes and genetics

ORGANIZATION UNIT: Faculty of Medicine, Dept. of Medical Chemistry and Biochemistry

RESULTS (abstract):

In the present project were introduced DNA methods for diagnostics of Fragile-X Syndrome (FXS). FXS is the most common inherited disorder leading to mental retardation in men. The disease is caused by CGG expansion and hypermethylation in the promoter of the FMR1 gene, localized on the X-chromosome. The optimized diagnostic methods include Southern blot/hybridization on genomic DNA and techniques based on the polymerase chain reaction (PCR). The PCR protocols include some original optimizations of the team. One of the PCR protocols uses high betaine concentration, the other utilises deaza-dGTP. The PCR products in the first test are controlled by agarose gel electrophoresis. The size of the (CGG)_n repeat is measured precisely by capillary electrophoretic on automated sequencer. The second procedure includes amplicons separation in acrylamide gel, followed by Southern transfer and hybridisation with DIG-labeled (CAG)_n-probe. The modern MS-MLPA (methylation-sensitive multiplex ligation-dependent probe amplification) method estimating the methylation in the promoter of the FMR1 gene was introduced. This method permits not only hypermethylation assessment, but also detection of large deletions/duplications along the FMR1 gene. Four FXS families and 10 unrelated female premutation carriers were analyzed by the optimized methods. The introduced diagnostic methods permit fast, easy and precise diagnostics of FXS, which allows an adequate genetic counselling, prophylaxis and prenatal diagnostics of the disease in the FXS families.

SCIENTIFIC PRESENTATIONS AND PUBLICATIONS:

- Todorov T, Todorova A, Georgieva B, Mitev V. A unified rapid PCR method for detection of normal and expanded trinucleotide alleles of CAG repeats in Huntington chorea and CCG repeats in Fragile X syndrome. *Molecular Biotechnology* 2010; 45(2):150-4. (doi: 10.1007/s12033-010-9260-y).
- Todorov T, Todorova A, Avdjieva D, Dimova P, Angelova L, Tincheva R, Mitev V. Molecular Basis of mental retardation in a sample from Bulgaria. *Genet Counseling* 2010 (in press).
- Todorov T, Todorova A, Avdjieva D, Dimova P, Angelova L, Tincheva R and Mitev V. Clinical/molecular data of mental retardation in Bulgaria. *Balkan Journal of Medical Genetics* 2010 (in press)
- Todorov T, Todorova A, Avdjieva D, Dimova P, Tincheva R and Mitev V. Molecular genetic testing of mental retardation in Bulgaria. *Eur J Hum Genet* 2010;18(Supplement 1), pp.328, P12.128. European Human Genetics Conference 2010, June 12-15, 2010, Gothenburg, Sweden

Contract Nr.55/2009 Screening for unbalanced submicroscopic aberrations of subtelomeric and interstitial chromosomal regions in patients with idiopathic mental retardation

LEADING SCIENTIST: Assoc. Prof. Alexej Slavkov Savov

RESEARCH TEAM:

- Prof. Ivo Marinov Kremensky, MD, PhD
- Prof. Emil Georgiev Simeonov, DSc, UH “Alexandrovska”, Pediatric clinic
- Assoc. Prof. Veneta Sashova Chamova–Bojinova, MD, PhD, UH of Neurology and Psychiatry “St. Naum”, Clinic of pediatric neurology
- Assoc. Prof. Silvia Asenova Shopova, PhD, UH “Alexandrovska”, Pediatric clinic
- Irena Mesholam Bradinova, MD, PhD,
- Assist.Prof. Radoslava Vasileva Vazharova, MD
- Maria Borisova Ivanova, PhD, chemist,
- Ivanka Petkova Sinigerska, chemist,
- Svetla Todorova Nikolova, PhD student
- Stoyan Najdenov Bichev, biologist,
- Momchil Antonov Nikolov, PhD student
- Venceslav Rumenov Atanasov, PhD student, MU - Sofia, Dept. of Obstetrics and Gynecology

ORGANIZATION UNIT: Faculty of Medicine, Dept. of Obstetrics and Gynaecology, UHOG “Maichin dom”, National Genetic Laboratory

RESULTS (abstract):

Aim of our study was introduction of MLPA as an alternative of FISH for detection of CNV's into workup of patients with idiopathic mental retardation (MR) and birth defects. Clinical data and DNA samples of 120 patients with idiopathic MR have been collected. A cohort of 30 patients with varying degree of MR / DD with a clinical score of >5 according to the checklist established by De Vries et al., 2001 was screened for interstitial and subtelomeric imbalances using MLPA. Deletions / duplications of chromosomal regions

targeted by MLPA analysis were found in 10 patients. In this pilot study we screened our patients for known disease related microdeletion /duplications using MLPA kit P245-A2. Screening for subtelomeric rearrangements was performed using P070-B1. DNA from normal male and female subjects was used as negative control. Individuals previously characterized with microdeletions (del1p36) and trisomies (trisomy 21, trisomy 13) were first analyzed by MLPA using P245-A2 and P070-B1 and subsequently used as positive controls. MLPA data analysis was performed using Coffalyser software (MRC Holland). All detected aberrations were verified in a second experiment. MLPA using P245-A2 revealed 3 aberrations - 2 deletions and 1 duplication. MLPA using P070-B1 revealed aberrations in 7 patients - 6 deletions and 1 duplication.

SCIENTIFIC PRESENTATIONS AND PUBLICATIONS:

- Oral presentation - R Vazharova, I Bradinova, S Bichev, A Savov, E Simeonov, I Kremensky. Introduction of MLPA method for screening for microdeletion / microduplication in MR patients, 11 National Conference of GP and Paediatricians with International participation, Sunny Beach, Bulgaria, 22-24 May 2010, Abstr. Book - p 27;
- Poster - RV Vazharova, S Bichev, I Bradinova, E Simeonov, V Bojinova, I Kremensky. P02.124 - Screening for common submicroscopic deletions / duplications in Bulgarian MR/DD patients, European Human Genetics Conference 2010, Gothenburg, Sweden - June 12 - 15, 2010

Contract Nr.43/2009 Study of the role of hepatocyte nuclear factor 1 beta (HNF1 β) for development of congenital anomalies of kidney and urinary tract

LEADING SCIENTIST: Olga Jivanova Beltcheva, PhD

RESEARCH TEAM:

- Assist. Prof. Anelia Hristova Boueva, MD, PhD, Dept. of Paediatrics
- Stoyan Naidenov Bichev, PhD student, UHOG "Maichin dom"
- Stanislava Ivanova Dimitrova, MSc, MMC
- Assist. Prof. Radka Petrova Kaneva, PhD, Dept. of Med. Chemistry and Biochemistry
- Prof. Ivo Marinov Kremenski, MD, PhD, DSc, UHOG "Maichin dom"

ORGANIZATION UNIT:

RESULTS (abstract):

The congenital anomalies of the kidney and urinary tract (CAKUT) are considered the major cause for renal insufficiency in children. One of the most common causes for CAKUT is defects in the Hnf1 β gene, which codes for a transcription factor with role for kidney embryogenesis. It is known that 16% to 30% of the children with renal hypodysplasia carry Hnf1 β mutations. The present study was the first attempt for elucidating the genetic basis of CAKUT in Bulgaria. Fourteen children with various diagnoses, namely bilateral multicystic disease, bilateral hyperechogenicity, hypoplasia, agenesis, were recruited. We implemented two methods for Hnf1 β mutation screening, MLPA for detection of gross rearrangements and direct sequencing for identification of point mutations. We did not find mutation in any of the 14 affected children, despite the fact that, based on the data for Hnf1 β mutation prevalence, we expected to identify genetic variants in 2-4 cases. The reason for that might be either a) the

relatively small number of patients enrolled in the study or b) the limited role of Hnf1 β for CAKUT pathogenesis in Bulgarian population. In order to answer to that question we would need to expand our study by enrolling additional patients.

Contract Nr.33/2009 Molecular characteristics of male infertility in Bulgaria

LEADING SCIENTIST: Assist. Prof. Albena Parvanova Todorova, PhD

RESEARCH TEAM:

- Prof. Vanyo Mitev, MD, PhD, DSc, Dept. of Medical Chemistry and Biochemistry
- Andrey Kirov, PhD student, Dept. of Medical Chemistry and Biochemistry

ORGANIZATION UNIT: Faculty of Medicine, Dept. of Medical Chemistry and Biochemistry

RESULTS (abstract):

In the present project were introduced DNA methods for diagnostics of group of genetically caused diseases with azoospermia and oligoasthenoteratozoospermia as a clinical manifestation. A group of genes and one genetic region, which are known to be linked with male infertility, was studied:

1. AZF region in Y chromosome.
2. The gene, coding synaptonemal complex protein 3 (SYCP3 gene).
3. The gene, coding ubiuitin-specific protease 9 (USP9Y gene)
4. The gene, coding gonadotropin-releasing hormone receptor (GnRHHR гена).
5. The gene, coding luteinizing hormone, beta polypeptide (LHB гена).
6. The gene, coding follicle-stimulating hormone, beta polypeptide(FSHB гена).

The PCR based methods in use were optimized. In part of them we use primers, which are design by the research team during the progress of the project. All amplification conditions were optimized. The information from the project together with information from other sources were analysed and we design an algorithm which will lead to fast and precise diagnostic in case of male infertility. This will allow appropriate genetic counseling of these men. In addition this study shows that the frequencies of the detected genetic rearrangements are lower than the average world frequencies – AZF microdeletion on Y chromosome – 6,67% in our study (average world frequency is between 10 and 20%), genetic rearrangements in LHB gene – 2,67% (greatly variable frequencies in other countries – 5,57% in USA, 24,1% in Finland) – the reference frequencies source is OMIM. This deviations are probably due to the relatively small studied group and the highly genetically heterogenous Bulgarian population.

SCIENTIFIC PRESENTATIONS AND PUBLICATIONS: LHB gene mutations in Bulgarian patients with hypogonadism and azoospermia. – manuscript in preparation

Contract Nr.52/2009 Analysis of candidate genes in a region showing linkage with hereditary partial epilepsy-

LEADING SCIENTIST: Teodora Evgenieva Goranova, PhD

RESEARCH TEAM:

- Assist. Prof. Radka Kaneva, PhD, Dept. of Medical Chemistry and Biochemistry

- Prof. Ivailo Tournev, MD, PhD, UH Aleksandrovska, Dept. of Neurology
- Prof. Vanyo Mitev, MD, PhD, DSc, Dept. of Medical Chemistry and Biochemistry
- Dora Angelicheva, PhD, Dept. of Medical Chemistry and Biochemistry

ORGANIZATION UNIT: Faculty of Medicine, Dept. of Medical Chemistry and Biochemistry, Centre of Molecular Medicine.

RESULTS (abstract):

Epilepsy is the most common brain disorder in human. Previous study of a family with epilepsy showed linkage with 5q31-32. The aim of the current study was to analyze three candidate genes in this region on RNA level - *SPRY4*, *FGF1*, *KCTD16*. We conducted RT-PCR and cDNA sequencing of the most common alternative transcripts of these genes. We also performed sequencing on DNA level of *SPRY4* for the whole family. Analysis of *SPRY4* revealed 10 known and 3 unreported before polymorphisms. None of them, however, showed association with the epilepsy. Most of them are positioned in the 3'UTR of the gene and possibly exert a regulatory role on its expression. As a result of the RNA level analysis we detected expression of 2 of the most common alternative forms of *SPRY4* for 2 controls and no expression for affected individuals. *FGF1* showed expression for one of the controls and was absent in affected individuals. The lack of expression in affected members could be associated with their disease. The third gene, *KCTD16*, did not show expression either for affected individuals, or controls. This result could be due to the low level of expression of the gene in blood. The results have to be confirmed by analysis of more patients.

Contract Nr.44/2009 Determination of MSH6 germline mutation frequency among patients whose endometrial cancers bear a somatic MSH6 mutation

LEADING SCIENTIST: Darina Konstantinova

ORGANIZATION UNIT: Dept. of Medicinal chemistry and biochemistry

RESULTS (abstract):

Exon one of the *KRAS* gene was examined for among 108 endometrial tumor samples. PCR and direct sequencing were implied. Eighteen of the samples (16.7%) showed a mutation. Sequencing of the *MSH6* gene among those samples did not reveal a germline mutation. The distribution of mutations in the *KRAS* gene depending on tumor characteristics was examined. Higher frequencies were detected among endometrioid vs nonendometrioid samples.

Results were presented in the following paper:

SCIENTIFIC PRESENTATIONS AND PUBLICATIONS:

- Konstantinova D, Kaneva R, Dimitrov R, Savov A, Ivanov S, Dyankova T, Kremensky I, Mitev V. Rare Mutations in the *PIK3CA* Gene Contribute to Aggressive Endometrial Cancer. *DNA Cell Biol.* 2009 Oct 19.

Contract Nr.60/2009 Influence of different fatty acids on the structure and organization of of rafts-domains

LEADING SCIENTIST: Ekaterina Marinova Nikolova, PhD

RESEARCH TEAM:

- Prof. Vanio Ivanov Mitev, MD, PhD, DSc
- Antonia Roumenova Isaeva, biologist
- Prof. Diana Hristova Petkova, DSc
- Galya Marcheva Staneva, PhD
- Tanya Todorova Markovska, biologist
- Raina Ivanova Georgieva, biologist

ORGANIZATION UNIT: Dept. of Medical Chemistry and biochemistry, Faculty of Medicine, MU - Sofia

RESULTS (abstract):

Fatty acids are very important for cell functions because they influence membrane structure and function. The investigations of the incorporation of short chain fatty acids in fibroblast cells cultured in three – dimensional matrix show two different molecular mechanisms depended of the structure of fatty acid. Palmitic acid is incorporated by simple diffusion while oleic acid uses saturable transport processes. These two mechanisms protect cells from excess amount of these fatty acids and allow optimal cellular functions keeping natural membrane properties. The incorporation of DHA in cells depends on the fatty acid concentration in the media, but not on the incubation time for the spontaneous incorporation of fatty acid in special domains on membrane surface. Investigation with GUV and DSC of three component mixture of PC with oleic acid or DHA: sphingomyelin and cholesterol show formation of domains even at temperatures near to the physiological in the presence of DHA in PC molecule

SCIENTIFIC PRESENTATIONS AND PUBLICATIONS:

- Damyanova R, Markovska T, Mitev V, Staneva, G, Petkova D. Uptake of fatty acids by fibroblasts cultured as three – dimensional matrix. Comp RenA. Bulg. Acad Sci, 63, 2010 (in press)

Contract Nr.24/2009 Investigation of the content and origin of homocysteine in wine and other fermentation products

LEADING SCIENTIST: Silvia Georgieva Kalenderova

RESEARCH TEAM:

- Silvia Georgieva Kalenderova, Dept. of Chemistry and Biochemistry
- Prof. Vanyo Ivanov Mitev, MD, PhD, DSc, Dept. of Chemistry and Biochemistry
- Bistra Rosenova Benkova, Dept. of Chemistry and Biochemistry
- Antonia Rumenova Isaeva, Dept. of Chemistry and Biochemistry

ORGANIZATION UNIT: Dept. of Medical chemistry and biochemistry

RESULTS (abstract):

Elevated concentrations of homocysteine are associated with different pathological conditions. Current data indicate that high alcohol consumption is associated with elevated plasma homocysteine concentrations. The possible mechanisms for this effect of red wine or other alcohol beverages on plasma homocysteine concentrations are still unclear. Moreover, the presence of this thiol compound in wine has not been investigated. It is well known that various volatile sulfur compounds and nonvolatile thiol-containing compounds undergo metabolizing processes during fermentation of grape musts. And, it is not wrong to mention

that homocysteine is a key metabolite in sulfur metabolism in yeast and it could explain the possibility of its presence in the final product of fermentation process - wine. Actually, the literature is lacking information about the homocysteine content in wine and there are no literature reports for possibility of homocysteine resorption from alcohol beverages. Whether it may contribute to plasma homocysteine has not been studied yet. In this study we investigated the content of Hcy in wine samples. This compound was quantified using HPLC method based on previously developed in our laboratory procedure for measurement of Hcy in human plasma samples. The reduction of Hcy disulfides forms was carried out using TCEP and N-(2-acridonyl)maleimide (MIAC) was used as fluorescent derivatizing reagent. The concentration of homocysteine in 36 different Bulgarian red and white wines was studied. The obtained results clearly indicate the availability of Hcy in wine. The statistical analysis of obtained data do not shows any correlations between the homocysteine concentration and grape vine sort or geographic origin. The obtained Hcy concentrations are at μM levels and it is not clear whether this content could affect the total plasma homocysteine. It is of interest additional studies on the possible resorption of this cardiovascular risk factor by human organism to be performed. The possible impact of wine Hcy content on the plasma levels of this compound is important to be investigated.

SCIENTIFIC PRESENTATIONS AND PUBLICATIONS:

- Benkova B, Lozanov V, Ivanov IP, Stoev G, Yordanova N, Milchova M, Kalenderova S, Mitev V, Quantitation of homocysteine content in wine. European Food Research and Technology, 230, 2009, 361.

Contract Nr.17/2009 Application of urinary L-dopa, catecholamines and their metabolites in diagnostics of Parkinson's disease**LEADING SCIENTIST:** Lyudmila Vladimirova Mateva**RESEARCH TEAM:**

- Prof. Vanio Mitev, MD, PhD, DSc, Dept. of Medical chemistry and biochemistry
- Assist. Prof. Stefan Petrov, Dept. of Medical chemistry and biochemistry

ORGANIZATION UNIT: Dept. of Medical chemistry and biochemistry**RESULTS (abstract):**

The catecholamines and metanephrines play an important role in information transmission and regulation of metabolism in the body. Quantitative analysis of catecholamines, metanephrines and L-DOPA are important for early diagnostic of Parkinson's disease. We report the use of liquid chromatography with fluorescence detection to determine plasma and urinary concentrations of catecholamines, metanephrines and L-DOPA. Plasma and urinary catecholamines, metanephrines and L-DOPA in healthy volunteers were compared with concentrations in patients with Parkinson's disease and were reached to relevant conclusions. In general concentrations of norepinephrine (3 times less in plasma and 30% less in urine samples), dopamine (8 times less in plasma and 10 times less in urine samples) and L-DOPA (6 times less in plasma and 10 times less in urine samples) in plasma and urine samples of patients with Parkinson's disease are decreased.

SCIENTIFIC PRESENTATIONS AND PUBLICATIONS:

- Mateva LV, Petrov SS, Mitev VI. Simultaneous determination of free DOPA, Catecholamines and Metanephrines in plasma and urine for early diagnosis of

Parkinson disease. Article is sent to publish in Journal of Liquid Chromatography & Related Technologies in May 2010

Contract Nr.14/2009 Microstructural genomic aberrations in idiopathic azoospermia and oligospermia in peripheral blood and sperm- investigations by CGH-DNA microarray

LEADING SCIENTIST: Assist. Prof. Ralitzia Stefanova Zhivkova, PhD, Dept. of Medical biology

RESEARCH TEAM:

- Assist. Prof. Vera Ilieva Damyanova, Dept. of Medical biology
- Assist. Prof. Savina Petrova Hadjidekova, Dept. of Medical genetics
- Vesela Borisova Nikolova, PhD, biologist, Dept. of Obstetrics and gynecology
- Desislava Valentinova Nesheva, biologist, Dept. of Medical genetics
- Prof. Draga Ivanova Toncheva, MD, PhD, DSc, Dept. of Medical genetics
- Assoc. Prof. Ilia Tzvetanov Vatev, PhD, Dept. of Medical biology

ORGANIZATION UNIT: Dept. of Biology, Faculty of Medicine

RESULTS (abstract):

Genome disbalances are related to different types of infertility and they play a role in the treatment of human infertility. Comparative genome hybridization (CGH) combined with microchips is a modern high resolution technique for all human chromosomes investigations. We analysed the genome disbalances in 10 blood samples of men with an idiopathic oligoastenoazoospermia or azoospermia using CGH and microchips for the whole human genome. We obtained microaberrations with 1-2 changes in each of specimens. In the aberrant regions 2-16 of clones were affected and significant for the size of the changed regions (0,5 – 16 Mb). Our data showed that the most frequent changes were Y-microaberrations affecting genes in Y chromosome related to the normal spermatogenesis and maturation of the spermatozoa. In addition to the Y-microaberrations, we obtained some affected chromosomal loci - 3q26.32 deletion accompanied by 14q11.1 deletion, 9q12 deletion, 5q35.1 amplification, 7p22.3 amplification and 17q12-17q21.2 amplification, which is group of genes responsible for the production of proteins and enzymes involved in the cell cycle regulation and posttranslational protein modification. Gene aberration in a gene responsible for the zona pellucida binding protein 2 (ZPBP2) synthesis was registered. This gene plays a role during spermatogenesis and fertilization. Our results displayed the significance of CGH and microchip analysis as a perspective scientific field of investigations with a clinical appliance.

Contract Nr.11/2009 Investigation on the role of human polyomaviruses (BK and JC) for development of primary brain tumors

LEADING SCIENTIST: Prof. Ventzeslav Asenov Bussarsky, PhD, DSc
Dept. of Neurosurgery, Faculty of Medicine, MU - Sofia Sofia

Clinic of Neurosurgery, St. Ivan Rilski University Hospital, Sofia, Bulgaria

RESEARCH TEAM:

- Prof. Ventseslav Asenov Bussarsky, PhD, DSc, Dept. of Neurosurgery
- Dilyan Valentinov Ferdinandov, Clinic of Neurosurgery, UH "St. Ivan Rilski"
- Iliya Dimitrov Tsekov, Molecular Virology Laboratory, NCIPD, Dept. of Virology
- Antonia Dimitrova Petrova, Molecular Virology Laboratory, NCIPD, Dept. of Virology

ORGANIZATION UNIT: Dept. of Neurosurgery, Faculty of Medicine

RESULTS (abstract):

This investigation is first of its kind for Bulgaria. Systems for detection of polyomavirus JC and BK were designed, optimized and probated. The used technologies were SYBR Green, LUX and Taqman real-time PCR. Half of the samples from patients with glioblastoma (n=40) were LT positive. Among the astrocytoma group (n=20) and the oligodendroglioma group (n=12) 35% and 33.3% were positive, respectively. Among the other groups LT was amplified in: 2 out of 3 oligoastrocytomas; 3 out of 5 gangliogliomas; 2 out of 5 medulloblastomas; 1 out of 3 pineocytomas; however in none of the 5 tested ependimomas. All positive samples had a late threshold cycle with an increase of the fluorescence that varied between 36 and 50. NCCR among most of the samples was not amplified as only 21 were positive and moreover their starting copy number varied in the range of 10-1000 sequences. In 8 of the samples both LT and NCCR were detected. Presence of polyomaviral sequences along with features indicative of non productive viral infection support the potential role of JCV as a factor in induction/promotion of primary brain tumours. The results are a data base which can serve future studies in the field.

SCIENTIFIC PUBLICATIONS AND PRESENTATIONS:

- Tsekov ID et al. SYBR Green Based Real-Time PCR Assay for Detection of Polyomavirus JC. Problems of infectious and parasitic diseases 37, 2009, 15-16.
- Tsekov ID et al. Design and Evaluation of New Light-Up-On-Extension (LUX) Real-Time PCR Primer System for Detection of *Polyomavirus Hominis 2* (JC Virus) in Clinical Samples. Biotechnol & Biotechnol Eq. 23, 2009, 1360-1363.
- Kalvatchev ZN et al. Effective Light-Up-On-Extension Real-Time PCR Primer Systems for Rapid Detection of Human Viruses. Laboratory medicine 41, 2010, № 3, 150-155. (IF=0.309)
- Tsekov ID et al. Involvement of Polyomavirus JC in the Process of Neurooncogenesis. Compt Rend. Acad Bulg Sci, (in press).
- Tsekov ID et al. Prevalence of JC polyomavirus genomic sequences from the large T-antigen and non-coding control regions among Bulgarian patients with primary brain tumours. Clinical Neurology and Neurosurgery (under peer-review).
- Tsekov ID et al. Role and significance of HPov for development of brain neoplasm. 19th Annual Assembly of IMAB „Infections and Cancer“. Golden Sands, Bulgaria, 7-10 May, 2009.
- Ferdinandov DV et al. Association of JC Virus DNA Sequences with Various Primary Brain Tumors. XIV World Congress of Neurological Surgery, Boston, USA, August 30-Sept. 4, Abstracts Book p. 29; CO3.
- Tsekov ID et al. Altered infection with JC virus as a premise for *in vivo* malignant transformation of glial cells. The EANS Annual Meeting 2010, Groningen, The Netherlands, March 25-27, Abstract 504.

Contract Nr.21/2009 Role of nitric oxide, produced by neuronal nitric oxide synthase in the regulation of fast oscillations of arterial blood pressure and Heart rate in spontaneously hypertensive rats

LEADING SCIENTIST: Petya Pavlova Markova

RESEARCH TEAM:

- Assist. Prof. Rene Dimitrova Mileva-Popova, Dept. of Physiology
- Ivan Konstantinov Chakalov, student
- Deyan Miroslavov Popov, student
- Orlin Orlinov Pavlov, student

ORGANIZATION UNIT: Dept. of Physiology, Faculty of Medicine, MU - Sofia

RESULTS (abstract):

The experiments were carried out on conscious normotensive (Wistar rats, n=10) and spontaneously hypertensive rats (SHR, n=10). The selective inhibition of neuronal nitric oxide synthase (nNOS) was performed by 7-Nitroindazole (7-NI) in a dose 2 mg/kg/h, applied i.v. Application of 7-NI did not change mean values of arterial blood pressure and heart rate in the both groups. In normotensive Wistar rats, nNOS inhibition provoked a decrease of sympathetic mediated fluctuations in heart rate and alters sympatho-vagal balance. Only high frequency spectral power in systolic arterial blood pressure spectrograms was influenced by nNOS inhibition in Wistar rats. In difference of normotensive Wistar rats in SHR, inhibition of nNOS did not affect variations of heart rate and sympatho-vagal balance, but increased power of oscillations of arterial blood pressure. The nitric oxide produced by nNOS plays important role in generation of fast oscillations in heart rate, mediated mainly by the sympathetic nerve activity, as well as, in maintenance of sympatho-vagal balance in normotensive Wistar rats. In SHR, nitric oxide produced by nNOS modulates fast oscillations in arterial blood pressure. The synthesized by nNOS nitric oxide regulates cardiovascular variability by different mechanisms in normotensive and spontaneously hypertensive rats.

SCIENTIFIC PRESENTATIONS AND PUBLICATIONS:

- Markova P, R Girchev, B Iliev, D Popov. Heart rate variability during nNOS inhibition in spontaneously hypertensive rats. Submitted for approval in Trakia Journal of Sciences
- Markova P, R Girchev, B Iliev, D Popov. Heart rate variability during nNOS inhibition in spontaneously hypertensive rats. Anniversary Scientific Conference 15 Years Trakia University, Stara Zagora, 21.05.2010, p.6
- Iliev B, D Popov, S Ognyanova. Influence of nitric oxide produced by nNOS on sympatho-vagal balance in conscious rats, IX International Congress of Medical Sciences, Sofia, Bulgaria, 13-16. 05. 2010, Tribuna medica, Vol. LXII, Suppl. 1/2010, Abstract book p.76 - awarded 3rd place, preclinical poster section.
- Popov D, B Iliev, S Ognyanova, O Pavlov. The sympathetic mediated oscillations of systolic arterial blood pressure in spontaneously hypertensive rats during selective nNOS inhibition, IX International Congress of Medical Sciences, Sofia, Bulgaria, 13-16. 05. 2010, Tribuna medica, Vol. LXII, Suppl. 1/2010, Abstract book p.40 - awarded 2nd place, preclinical oral session.
- Popov D, B Iliev. Blood pressure and heart rate variability during selective nNOS inhibition in conscious rats. Submitted for participation in 21st European Students' Conference, Berlin, Germany, 13-17. 10. 2010.

Contract Nr.51/2009 Analysis of polymorphic variants in candidate genes associated with prostate cancer**LEADING SCIENTIST:** Assist. Prof.Radka Petrova Kaneva, PhD,**RESEARCH TEAM:**

- Assist. Prof. Atanska Mitkova, PhD, Dept. of Medical Chemistry and Biochemistry, CMM
- Prof. Vanyo Mitev, MD, PhD, DSc, Dept. of Medical Chemistry and Biochemistry
- Prof. Chavdar Slavov, UH “Alexandrovska”, Urology clinic
- Elenko Popov, MD, UH “Alexandrovska”, Urology clinic
- Prof. Ivo Kremenski, PhD, UHOG “Miachin dom”, NGL, MMC
- Olga Jivanova Beltcheva, PhD, MMC
- Momchil Nikolov, Dept. of Medical Chemistry and Biochemistry, MMC
- Bogomila Cherkelova, Dept. of Obstetrics and Gynecology, NGL
- Svetlana Hristova, PhD, UH “Alexandrovska”, Center of clinical Pathology
- Alexandrina Vlahova, UH “Alexandrovska”, Center of clinical Pathology
- Tihomir Dikov, UH “Alexandrovska”, Center of clinical Pathology

ORGANIZATION UNIT: Dept. of Medical Chemistry and Biochemistry**RESULTS (abstract):**

Prostate cancer (PC) is a polygenic disease for which many loci with little effect have been found. We have performed replicative case control study by genotyping with TaqMan® method a group of 190 patients with PC and 195 controls in order to confirm correlation between susceptibility to PC and SNPs in 7q21, 8q24, 10q11, 11p15, 12q13, 19q13. We have not found association of rs6465657(7q21), rs1447295(8q24), rs902774(12q13), rs266849 and rs2659056(19q13) with PC. The genotype T/C of rs10993994(10q11) have tendency for association and the allele T shows one and a half time increased risk for lymph node metastasis in patients (p=0.046). Analysis of rs7920517 on 10q11 showed that the genotype G/A leads to two fold increased PC risk, and the allele A in homozygous individuals is protective. The polymorphisms rs6983267 and rs10505477 in 8q24 are statistically significantly associated with development of PC with high Gleason score. In consent with the literature data rs7127900 in 11p15 is also associated with PC in Bulgarian patients. Heterozygous carriers have two fold increased risk (p=0.015) and the genotype G/G is protective and the result is statistically significant. The current analysis confirms the association of the loci 8q24, 10q11, 11p15 with PC in Bulgarian men. For elucidation the role of the identified loci in PC etiology, more extended study is needed.

SCIENTIFIC PRESENTATIONS AND PUBLICATIONS:

- Eeles RA et al. Identification of seven new prostate cancer susceptibility loci through a genom-wide association study, Nature genetics, Vol 41, Number 10, October 2009, p. 1116-1123
- Kachakova DL et al. Polymorphic variants in *CYP1B1* linked with increased risk for prostate cancer in Bulgarian patients, European Human Genetics Conference, Gothenburg, Sweden, June 12-15, 2010, p.189-190
- Kachakova DL et al. Association study of polymorphic variants in chromosome locus 8q24 linked with prostate cancer in Bulgarian patients, 21-st Meeting of the European Association for Cancer Research, Oslo, Norway, June 26-29, 2010, p.220

- Popov EP et al. Role of genetic polymorphisms in *SRD5A2* gene in progression of prostate cancer, IX International Congress of Medical Sciences, Sofia, Bulgaria, may 13-16, 2010, p.65
- Popov EP et al. Prostate cancer risk association with SNP polymorphic variants of *CYP1B1* gene in the Bulgarian population, 25th Anniversary Congress of the European Association of Urology, Barcelona, Spain, april 16-20, 2010, p. 242
- Slavov CK et al. Role of genetic polymorphism in *SRD5A2* gene in progression of prostate cancer, 30th Congress of the Societe Internationale d'Urologie, november 1-5, 2009

Contract Nr.22/2009 Effect of nonselective nitric oxide synthase inhibition on urine and plasma concentrations of prostaglandin E₂ and prostaglandin F_{2α} in spontaneously hypertensive rats

LEADING SCIENTIST: Assist. Prof. Yuri Penkov Nyagolov

RESEARCH TEAM:

- Petya Pavlova Markova, biologist, Dept. of Physiology
- Veselina Kirilova Vuchidolova, biochemist, Dept. of Physiology
- Georgi Stefanov Lyutov, medical student,
- Elica Rashkova Gerova, medical student
- Krasimira Orlinova Atanassova, medical student

ORGANIZATION UNIT: Dept. of Physiology, Faculty of Medicine, MU - Sofia

RESULTS (abstract):

The present study was designed to investigate renal PG-E₂ and PG-F_{2α} excretion in Wistar rats and in spontaneously hypertensive rats (SHR) during nonselective NO-synthase inhibition by N^o-Nitro-L-Arginine methyl ester (L-NAME). Experiments were carried out on 18 conscious Wistar rats and 18 SHR. L-NAME (10 mg/kg) was applied as bolus in the femoral vein. Arterial blood pressure was registered directly in the femoral artery. Urine was collected by implanted bladder catheter. Urine PG-E₂ and PG-F_{2α} concentrations were determined by ELISA methods. Urine flow rate did not differ between Wistar rats and SHR. Urine concentrations excretions of PG-E₂ and PG-F_{2α} in SHR were significantly higher in comparison to Wistar rats. L-NAME application led to significant increase of arterial blood pressure in both groups. The urinary flow rate was increased in Wistar rats and SHR. The NOS inhibition provoked increase of PG-E₂ urinary concentration and excretion both in Wistar rats and SHR. The NOS inhibition did not change urine concentration and excretion of PG-F_{2α} in Wistar rats. However, in SHR the NOS inhibition led to decrease of PG-F_{2α} concentration but increase of its urine excretion.

SCIENTIFIC PRESENTATIONS AND PUBLICATIONS:

- Nyagolov YP, P Markova, V Vuchidolova, K Atanassova, R Girchev. The effect of nonselective nitric oxide synthase inhibition on urine prostaglandin E₂ and prostaglandin F_{2α} excretion in spontaneously hypertensive rats - Submitted, Comptes rendus de l'Academie bulgare des Sciences.
- Atanassova K, B Iliev, D Popov, E Gerova. The effect of nitric oxide synthase inhibition on urine prostaglandin F_{2α} in spontaneously hypertensive rats, IX

International Congress of Medical Sciences, Sofia, Bulgaria, 13-16 May, 2010, Tribuna medica, Vol. LXII, Suppl. 1/2010, Abstract book p.77 - awarded 1st place, preclinical section - poster session.

- Pavlov O, K Atanasova, D Popov, B Iliev. Renal prostaglandin E2 excretion during nonselective nitric oxide synthase inhibition in Wistar rats IX International Congress of Medical Sciences, Sofia, Bulgaria, 13-16 May, 2010, Tribuna medica, Vol. LXII, Suppl. 1/2010, Abstract book p.41 - awarded 1st place, preclinical section - oral presentation

Contract Nr.20/2009 Molecular-genetic and biochemical investigations on the neuraminidase and type iii effector proteins produced by clinically important strains of *Pseudomonas aeruginosa*

LEADING SCIENTIST: Tanya Vasileva Strateva, MD, PhD

RESEARCH TEAM:

- Assist. Prof. Tanya Vasileva Strateva, MD, PhD, Dept. of Medical Microbiology
- Assist. Prof. Tomislav Simeonov Kostyanov, Dept. of Medical Microbiology
- Yulia Stoyanova Marteva-Proevska, MD, Laboratory of Clinical Microbiology

ORGANIZATION UNIT: Faculty of Medicine, Dept. of Medical Microbiology

RESULTS (abstract):

A total of 218 clinically important *Pseudomonas aeruginosa* strains, including cystic fibrosis (CF) isolates (n=42) and problematic nosocomial non-CF isolates (n=176), was studied to evaluate the prevalence of type III effector proteins (ExoS, ExoU, ExoT and ExoY) as well as neuraminidase-encoding genes and to analyze the values in respect to the patient groups, infection site and antimicrobial resistance. The following frequencies in all studied strains were established: *exoS* – 60.1%, *exoU* – 31.7%, *exoT* – 100%, *exoY* – 86.2%, and *nanI* (encoding neuraminidase) – 21.1%. The part of *P. aeruginosa* strains harboring either the *exoS* (49.5%) or the *exoU* (20.6%) gene was higher ($P<0.001$) than that of isolates containing both genes (9.1%). The prevalence of *nanI* was significantly higher ($P<0.01$) in CF isolates (38.1%) than that in non-CF isolates (17.0%). Moreover, the *nanI*⁺ CF *P. aeruginosa* strains were isolated only from patients with recurrent pulmonary exacerbations and poor clinical status (n=6). The gene dissemination varied according to the infection localization in non-CF patients. Two genes (*exoU* and *nanI*) revealed a higher spread ($P<0.001$) among multidrug-resistant (MDR) than in non-MDR nosocomial strains (42.6% vs. 18.7% and 26.7% vs. 4.0%, respectively). All *P. aeruginosa* strains containing the *nanI* produced an extracellular neuraminidase with enzyme activity from 1.25 to 10.25 U/ml measured quantitatively by the Aminoff's biochemical method. In conclusion, the dissemination of *nanI* in CF isolates was moderate and correlated with the lower proportion of patients with lung exacerbations. The molecular-genetic detection of this gene may be used as an indirect measure of CF pulmonary disease evolution. The *P. aeruginosa* type III secretion system is present in nearly all studied isolates but the individual isolates from distinct infection sites differ in their effector genotypes. The ubiquity of type III effector proteins-encoding genes among clinical isolates is consistent with an important role for this system in *P. aeruginosa* pathogenesis.

SCIENTIFIC PUBLICATIONS AND PRESENTATIONS:

- Strateva T et al. Prevalence of the type III effector proteins-encoding genes in clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa*. Probl Inf Parasit Dis 2009; 37, № 2: p. 21-24.
- Strateva T et al. Neuraminidases produced by cystic fibrosis isolates of *Pseudomonas aeruginosa*: gene distribution, enzyme activity and clinical importance. Probl Inf Parasit Dis 2009; 37, № 2: p. 25-27.
- Strateva T et al. Distribution of the type III effector proteins-encoding genes among nosocomial *Pseudomonas aeruginosa* isolates from Bulgaria. Ann Microbiol 2010; 60, № 3: in press. Published online ahead of print on 12 June 2010
- Mitov I, R Gergova, T Strateva. Antibiotic resistance and virulence factors in opportunistic Gram-negative bacteria (oral presentation). 1st Southeast European Conference of Chemotherapy and Infection incorporating 20th Jubilee Annual Assembly of IMAB. Varna, Bulgaria, 6-10 May, 2010. Journal of IMAB – Annual Proceeding; Volume 16, Book 1-C, 2010, Part C “Infections – clinical and microbiological aspects”: p. 12-13.
- Petrova G, P Perenovska, V Ulevinov, T Strateva, N Ulevinov. Immunoglobulin levels, cytology and microbiologic investigations of broncho-alveolar lavage in children with cystic fibrosis (poster). 14th International Congress of Immunology. Kobe, Japan, 22-27 August, 2010.

Contract Nr.8/2009 Evaluation of new virulence factors and evolution of the antibacterial resistance in *Helicobacter Pylori* in Bulgaria

LEADING SCIENTIST: Assoc. Prof. Dr. Lyudmila Boyanova Georgieva, PhD, DSc

RESEARCH TEAM:

- Assist. Prof. Daniel Valentinov Yordanov, Dept. of Medical Microbiology
- Assist. Prof. Rumiana Donkova Markovska, PhD, Dept. of Medical Microbiology
- Galina Miliova Gergova, MD, Dept. of Medical Microbiology

ORGANIZATION UNIT: Dept. of Medical Microbiology, Faculty of Medicine

RESULTS (abstract):

Long-term trends in antibiotic resistance can predict future changes in resistance patterns. Clarithromycin resistance rate (19.4%) in *H. pylori* in 2007-2009 was higher than that in 1990-1995 (6.2%). MIC₉₀ of erythromycin in 1990-1995 was 142.2-fold lower than that of clarithromycin in 2007-2009. Quinolone resistance increased 7.7-fold with a 5-fold increase in MIC₉₀. The MIC₅₀'s of metronidazole and tetracycline decreased 4-fold during the period. The primary resistance was associated with patients' age and national antibiotic use. The resistance showed many long-term changes, with a more rapid evolution for clarithromycin than for the other antibiotics. The increased ciprofloxacin resistance was found only by extending the study period to 20 years. Both *cagE* and *vacA i* genes of *H. pylori* are important virulence factors. Ulcer patients exhibited higher prevalence of strains with *cagA*⁺, *cagE*⁺, *vacA i1*, *cagA*⁺/*cagE*⁺ and *vacA s1a/i1* genotypes than the rest. The *cagE* gene, alone or in combinations, was associated with the age and sex. There were differences in the prevalence of *vacA* alleles between treated and untreated patients and in the prevalence of *vacA i1* allele between places of residence. Testing of both *cag* genes is recommended to detect better the more virulent strains. Virulent *cagE*⁺ and *cagA*⁺/*cagE*⁺ genotypes showed strongest (p ≤ 0.001)

association with the diseases, and are good markers for strain virulence and the prognosis of the infection. Unlike *vacA* s1 and s2, *vacA* i alleles showed differences according to the type of disease. Presence of non-virulent *vacA* genotypes can be associated with a higher risk for eradication failure, therefore, a stringent control of patients' compliance, especially in this group, is recommended.

SCIENTIFIC PRESENTATIONS AND PUBLICATIONS:

- Boyanova L, Nikolov R, Gergova G, Evstatiev I, Lazarova E, Kamburov V, Panteleeva E, Spasova Z, Mitov I. Two-decade trends in primary *H. pylori* resistance to antibiotics in Bulgaria. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2010 (in press).
- Boyanova L, Yordanov D, Gergova G, Markovska R, Mitov I. Association of *iceA* and *babA* genotypes in *Helicobacter pylori* strains with patient and strain characteristics. *Anton Leeuw Int J G*. 2010 (in press).
- Yordanov D, Boyanova L, Markovska R, Gergova G, Mitov I. Distribution of the main virulence factors in *Helicobacter pylori* strains according to the patients' characteristics. (Report). 8th National congress of clinical microbiology and infections of the Bulgarian Association of Microbiologists. Plovdiv, 22-25 April, 2010.
- Boyanova L, Yordanov D, Gergova G, Markovska R, Mitov I. Association of *iceA* and *babA* genotypes in *Helicobacter pylori* strains with patient' and strain' characteristics. (Report). 8th National congress of clinical microbiology and infections of the Bulgarian Association of Microbiologists. Plovdiv, 22-25 April, 2010.

Contract Nr.18/2009 Microbiological characterization of *Haemophilus influenzae* strains isolated as causative agents of community-acquired infections

LEADING SCIENTIST: Prof. Lena Petrova Setchanova, MD, PhD

RESEARCH TEAM:

- Prof. Ivan Gergov Mitov, MD, PhD, DSc, Dept. of Medical Microbiology
- Vessela Ouzounova-Raykova, MD, Dept. of Medical Microbiology
- Tomyslav Kostyanov, MD, Dept. of Medical Microbiology
- Yuliya Marteva-Proevska, UH "Alexahdrovska"

ORGANIZATION UNIT: Dept. of Medical Microbiology, Faculty of Medicine

RESULTS (abstract):

Haemophilus influenzae is one of the leading bacterial causes of community-acquired invasive and respiratory diseases in children and adults. *H. influenzae* serotype b (Hib) conjugate vaccine was adopted in Bulgaria since the year 2002 and obligated in our Immunization schedule since the year 2010. The aims of this study were: 1) to determine different capsular types by PCR genotyping among clinical invasive and respiratory strains *H. influenzae* and 2) to analyze the antimicrobial susceptibility of this strains before the introduction of Hib conjugate vaccine in our country. A total 178 *H. influenzae* strains were collected between 1994 and 2010 from all aged patient groups: 53-cerebrospinal fluid (CSF), 8-blood, 63 sputum, 8 ear fluid specimens, and 46 upper respiratory tract (URT) samples. The strains were isolated from patients with invasive and community-acquired respiratory tract infections. Serotyping was done by a coagglutination test and by molecular PCR

capsular genotyping. Susceptibility testing was performed by a broth microdilution assay. Beta-lactamase production was determined by the chromogenic cephalosporin test with nitrocephin. Most of the isolated *H. influenzae* strains were from children under 5 years of age (58.2%). Overall, 61 strains belonged to serotype b (34.5%) by the means of PCR capsular typing, 1 strain was type f, and 115 isolates (65.0%) were non-typeable (non-encapsulated) *H. influenzae* (NTHi). Among the infants and children with meningitis or other invasive infections, aged 2 month to 5 years, all strains, except one, were serotype b. In respiratory tract infections (pneumonia, otitis media, sinusitis and people with chronic pulmonary diseases) the most common were NTHi strains (96.5%) in both groups children and adults.

By the means of broth microdilution MIC testing to 13 antimicrobials of 176 *H. influenzae* strains, the isolates were found to be antibiotic nonsusceptible in the following order: amoxicillin (25.6%), tetracycline (18.8%), chloramphenicol (17.6%), cefaclor (7.4%), azithromycin (4.0%), cefuroxime sodium (2.8%), cefixime (1.7%) and rifampin (1.1%). Overall, the prevalence of beta-lactamase production was 19.9%. But, it was much higher for invasive strains - 36.1%, and it was less frequent in respiratory tract isolates - 11.3%. The rate of β -lactamase production in CSF isolates has not changed for the last 10 years. By current CLSI, 2008 breakpoints 10 strains (5.7%) were β -lactamase-non-producing ampicillin resistant (BLNAR strains) and all were the isolates from respiratory samples. PCR capsular genotyping method has to be performed for all non-b-type strains. The implementation of Hib vaccine in our country will be accompanied by a reduction in invasive diseases in children caused by *H. influenzae* type b, but it is not useful in preventing infections caused by non-typeable *H. influenzae* strains.

SCIENTIFIC PRESENTATIONS AND PUBLICATIONS:

- Kostyanov T, L Setchanova, V Ouzounova-Raykova, Y Proevska, I Mitov. Microbiological characterisation of *Haemophilus influenzae* strains isolated from patients with invasive and respiratory diseases. 20-th Annual Assembly of IMAB, 6-9 May, 2010, Varna, Bulgaria, Abstracts 1st SEECCh&I part Medicine. POSTER SESSION 3:INFECTIONS - CLINICAL AND MICROBIOLOGICAL ASPECTS.
- Kostyanov T, L Setchanova, V Ouzounova-Raykova, Y Proevska, I Mitov. Microbiological characterisation of *Haemophilus influenzae* strains isolated from patients with invasive and respiratory diseases. Online Journal of IMAB (J of IMAB), Annual Proceeding (Scientific Papers) 2010, Volume 16, Book 1-C, Part C - INFECTIONS - CLINICAL AND MICROBIOLOGICAL ASPECTS. <http://www.journal-imab-bg.org/> (in press)

Contract Nr.47/2009 Epidemiology typing and molecular genetic investigation of resistance mechanisms and virulent factors among clinically significant strains *E.coli* и *K.pneumoniae*, ESBL producers in three hospitals in Sofia
LEADING SCIENTIST: Assist. Prof Romyana Donkova Markovska, Dept. of Microbiology
RESEARCH TEAM:

- Dobrinka Kirilova Ivanova, Microbiology laboratory, II HAT - Sofia

- Assoc. Prof. Boyka Kirilova Markova, PhD, Head of Microbiology laboratory, UH „Alexandrovska”
- Assoc. Prof. Magdalena Ivanova Leseva, PhD, Microbiology laboratory, HATUM “N.I.Pirogov”

ORGANIZATION UNIT: Dept. of Microbiology, Faculty of Medicine **RESULTS (abstract):**

In the three clinical centers were determined CTX-M and SHV-type ESBLs, with predominant type beta-lactamase was CTX-M-15. In second town hospital and HATUM “N.I.Pirogov” was revealed other type ESBL – TEM - 139. Producers of new for the country types ESBLs were approved - CTX-M-1 and CTX-M-14. The results of phylogenetic analyses of ESBL producing clinical isolates *E. coli* showed that over 60% of the strains were from pathogenic group B2 and expressed more of the investigated virulent factors - *fim H* (79.7), *fyu A* (83.1), *int A* (72.0) *ups* (55.9) и *tra T* (76.3). The RAPD analyses of clinical isolates *E. coli*, based on resistotype, type of ESBLs, RAPD and ARDRA, phylogenetic typing and expression of virulent factors allow differentiating five main clones (E1-E5). The RAPD analyses of clinical isolates *K. pneumoniae*, based on resistotype, type of ESBLs, RAPD and ARDRA, phylogenetic typing and expression of virulent factors allow differentiating seven main clones (K1-K7). Clonal dissemination and plasmid transfer of plasmids that code genes for ESBLs allow for inter and intra hospital dissemination of ESBL-producing strains *E. coli* и *K. pneumoniae* in Sofia hospitals. Carbapenemase producers among *Enterobacteriaceae* strains were not determined.

SCIENTIFIC PRESENTATIONS AND PUBLICATIONS:

- Markovska R, Schneider I, Keuleyan E, Sredkova M, Ivanova D, Markova B, Kostyanev T, Mitov I, Bauernfeind A. Continuous spread of *E. coli* producing extended-spectrum lactamases CTX-M-3 and CTX-M-15 in Bulgaria from 2002 to 2009 . 20th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases Vienna, Austria, 10 - 13 April 2010 P1255

Contract Nr.12/2009 Synthesis, chemometric and pharmacological investigation of new platinum and palladium complexes with potential cytotoxic activity

LEADING SCIENTIST: Assist. Prof. Adriana Georgieva Bakalova, PhD

RESEARCH TEAM:

- Assoc. Prof. Darvin Slavchev Ivanov, PhD, Dept. of Chemistry
- Assoc. Prof. Rossen Buyukliev, PhD, Dept. of Chemistry
- Assist. Prof. Georgi Zvetanov Momekov, PhD, Dept. of Pharmacology, Pharmacotherapy and Toxicology
- Pharmacist Maya Petrova Kavlakova, PhD student, Dept. of Chemistry
- Zvetelina Antonova Ivanova, student

ORGANIZATION UNIT: Dept. of Chemistry, Faculty of Pharmacy

RESULTS (abstract):

Two new Pt(II) and Pt(IV) complexes with 3-amino- α -tetralonspiro-5²-hydantoin(ATSH) and four Pd(II) complexes with 5-methyl-5-(4-pyridyl)hydantoin(MPX) and 3-amino-5-methyl-5-(4-pyridyl)-hydantoin(AMPH) were synthesized and investigated.

All compounds were characterized by chemical and contemporary physicochemical methods for analysis. The most probable schematic structures were proposed. In the Pt(II) и Pt(IV) complexes with 3-amino- α -tetralonspiro-5'-hydantoin(ATSH) the coordination mode of the ligand with metal is proved. The coordination here is realized by nitrogen atom from amino group. The obtained Pd(II) complexes with MPX and AMPH were compared with Pt(II) complexes with the same ligands. The comparative analysis shows that the structures and the coordination mode of the ligands with platinum and palladium do not differ. Here the coordination is realized by the nitrogen atom from pyridine ring. The complexes with one and the same chemical formula cis-[MeL₂Cl₂], where Me is platinum or palladium but L is the organic ligand were obtained. The cytotoxic activity of the palladium complexes was commensurate with those of platinum compounds. All platinum and palladium complexes were investigated for antimicrobial activity. The results presented that only the complex [Pd(AMPH)₂Br₂].H₂O shows pronounced antimicrobial activity.

SCIENTIFIC PRESENTATIONS AND PUBLICATIONS:

- Varbanov H et al. Synthesis of palladium(II) complexes with 3-amino-5-methyl-5-(4-pyridyl)-hydantoin: cytotoxic and antimicrobial investigations - Transition Met. Chem. 35, 2010, 457–461.
- Bakalova AG et al. Synthesis and cytotoxicity in vitro of new Pt(II),Pt(IV), Pd(II) and Pd(IV) complexes with 5-methy-5(4-pyridyl)hydantoin and its ethyl and propyl derivatives. Challenges in Inorganic and Materials Chemistry (ISACS3), Hong Kong, China, 20-23 July 2010.

Contract Nr.31/2009 Synthesis and characterization of new derivatives of pyridoxal isonicotinoylhydrazone (PIH) and salicylaldehyde benzoylhydrazone (SBH) and their metal complexes as potential anti-tumor agents.

Pharmacological investigation of the new compounds

LEADING SCIENTIST: Assoc. Prof. Darvin Slavchev Ivanov, PhD, Dept. of Chemistry

RESEARCH TEAM:

- Assist. Prof. Boriana Ivanova Nikolova-Mladenova, Dept. of Chemistry
- Assist. Prof. Georgi Tsvetanov Momekov, PhD, Dept. of Pharmacology, Pharmacotherapy and Toxicology
- Assoc. Prof. Rossen Todorov Buyukliev, PhD, Dept. of Chemistry

ORGANIZATION UNIT: Dept. of Chemistry, MU- Sofia

RESULTS (abstract):

A new hydrazone – 3-methoxy-salicylaldehyde isonicotinoylhydrazone (mSIH) and 6 new complexes of 3-methoxy-salicylaldehyde-4-hydroxybenzoylhydrazone (mShBH) and 3-methoxy-salicylaldehyde isonicotinoylhydrazone (mSIH) with metal ions Zn(II), Co(II) and Ni(II) were synthesized. The chemical structure of the compounds was determined by elemental analysis, IR and NMR-spectroscopy. The structures and the chemical bonds of the obtained complexes were interpreted on the basis of a comparison of their spectral data with those of the free ligand. All these analyses suggest that 3-methoxy-salicylaldehyde-4-hydroxybenzoylhydrazone and 3-methoxy-salicylaldehyde isonicotinoylhydrazone act as tridentate-ligands and coordinate through carbonyl oxygen, azomethine nitrogen and phenolic

oxygen atoms forming a chelate ring. The compounds are studied with the Density functional theory at the B3LYP level and 6-31G(d) basis set, in order to optimize their geometry and calculate quantum-chemical properties. To evaluate the reactivity of the donor atoms in complex formation reactions the electrostatic potentials of their deprotonated forms were calculated.

The ligand m-SIH proved to be the most the most active cytotoxic agent against 6 human leukemic cell lines. The calculated IC₅₀ values revealed that m-SIH proved to be equipotent or more active than cisplatin, and far more active than another utilized anticancer drug melphalan. The data obtained give us reason to conclude that in view of their pronounced cytotoxic effects hydrazone and its metal complexes necessitate further more detailed pharmacological assessment.

SCIENTIFIC PRESENTATIONS AND PUBLICATIONS:

- Boriana Nikolova-Mladenova, Nenko Halachev, Rumjana Iankova, Georgi Momekov, Darvin Ivanov "Synthesis, characterization, theoretical calculations and pharmacological investigations of new salicylaldehyde benzoylhydrazone derivates." European Journal of Medicinal Chemistry (in press)

Contract Nr.2/2009 Biology of propagation and seed germination of protected medicinal plants of fam. Asteraceae (*Arnica montana* L. and *Leontopodium alpinum* Cass.) and fam. Caryophyllaceae (*Gypsophila trichotoma* Wend.)

LEADING SCIENTIST: Assoc. Prof. Ekaterina Krasteva Kozuharova

RESEARCH TEAM:

- Assist. Prof. Vessela Ivanova Balabanova-Bozushka

ORGANIZATION UNIT: Dept. of Pharmacognosy and botany, Faculty of Pharmacy

RESULTS

During the first vegetation season of *Arnica montana* the following periods were traced: latent; virginal with four stages: germination, juvenile, immature and mature. The plants grew slowly in the aerial part in their first vegetation season, but they intensely developed the rhizome being perennial plant. Adaptation of arnica to altitude 1450 m a.s.l. in Mt. Vitosha is successful. The climatic and soil conditions are suitable for the growth of *Arnica montana* since the conditions are as close as possible to the wild. The growth of *Arnica montana* at altitude 544 m a.s.l. was slowly and the death rate was high. The seedlings of *Leontopodium alpinum* are rather sensitive to the environment conditions and the cultivation is jeopardized. It is necessary additional research work to establish in details the critical factors. At this stage of knowledge it is clear that the low temperature and short light period have negative impact on the germination. The flowers of *Gypsophila trichotoma* are self compatible but as a rule they do not self-pollinate spontaneously because the generative organs are isolated in the space. ca самосъвместими, The cross pollination is actively accomplished by small bees members of the families Colletidae и Halictidae. The observed visitors belong to species known as polycentric – they are generalist not specialized to a particular plant species. The activity of the bees was high as well as the fruit and seed set. The successful adaptation of the seedlings ex-situ reveals that the species is prospective for cultivation. In addition the polylectic pollinators is a additional precondition for a success in the cultivation.

SCIENTIFIC PRESENTATIONS AND PUBLICATIONS:

- Kozuharova E, A Gogala. Reproductive biology of *Gypsophila trichotoma* Wend. (Caryophyllaceae) - endangered plant species for the Bulgarian flora. Compt. rend. Acad. Bulg. Sci., 63, 2010 - in press
- Balabanova V, A Vitkova. Peculiarities in ontogenesis of *Arnica montana* L. in Bulgaria. Compt Rend Acad Bulg Sci. 63, 2010 - in press.
- Balabanova V, A Vitkova. Peculiarities in ontogenesis of *Arnica montana* L. in Bulgaria. 6th Conference on medical and aromatic plants of southeast European countries, Antalya, Turkey, 18-22 May, 2010, Phcog. Mag., 120. – poster

Contract Nr.13/2009 Optimization of the elicitor's influence and transformation by Ri-plazmid on the production of biologically active substances with antioxidant and cytotoxic activity

LEADING SCIENTIST: Prof. Iliana Ionkova, DSc

RESEARCH TEAM:

- Stefan Zvetkov Ninov
- Iskra Antonova Antonova
- Georgi Zvetanov Momekov
- Deasislava Emilova Milanova
- Romana Vladkova Vutova
- Penijo Mihalev Georgiev
- Deljan Veselinov Mateev
- Georgi Dimitrov Popovski
- Valeri Emilov Zvetanski

ORGANIZATION UNIT: Faculty of Pharmacy, Dept. of Pharmacognosy and botany

RESULTS (abstract):

Hairy root cultures were induced from leaf explants of *Linum thracicum* ssp. *thracicum* by infection with *Agrobacterium rhizogenes*. Methyl jasmonate (MeJA) treatment increases the levels of plant secondary metabolites, including ariltetraline lignans, which are considered to be the main active compounds in *Linum thracicum* ssp. *thracicum*. This study was concentrated on the production of ariltetralin lignans in hairy roots cultures of *Linum thracicum* ssp. *thracicum*, transformed by *Agrobacterium rhizogenes*, LBA 9402 by exposing them to different concentrations (50-200 μ M) of methyl jasmonate (MJ) during the culture period. The lignans podophyllotoxin (PTOX) and 6-methoxypodophyllotoxin (MPTOX) are the main constituents in *Linum thracicum* ssp. *thracicum*. Lignan content increased two fold by elicitation of MJ, however, the fresh weight, dry weight and growth ratio was strongly inhibited by increasing MJ concentrations. The highest total lignans yield was obtained with 150 μ M MJ treatment. These results suggest that MJ elicitation is beneficial for lignan accumulation in the hairy roots cultures of *Linum thracicum* ssp. *thracicum*. The antiproliferative action of the extracts from cell cultures was tested by MTT against malignant cell lines with etoposide as a positive control. The extract from *Linum thracicum* (Griseb.) Degen ssp. *thracicum* showed a moderate cytotoxicity to all tested cell lines. It was found by DPPH that different fractions with flavon-C-glycosides and lignans of suspension cultures of *Linum thracicum* ssp. *thracicum* have moderate radical scavenging activity.

SCIENTIFIC PRESENTATIONS AND PUBLICATIONS:

- Ionkova I, I Antonova, G Momekov. Effect of methyl jasmonate on production of ariltetralin lignans in hairy root cultures of *Linum thracicum* ssp. *thracicum*, Proceedings of 6th Conference on Aromatic and Medicinal Plants - CMAPSEEC, Antalya April 18-22, 2010 Turkey, 536-543
- Ionkova I, I Antonova, G Momekov, (2010), Effect of methyl jasmonate on production of ariltetralin lignans in hairy root cultures of *Linum thracicum* ssp. *thracicum*, Proceedings of 6th Conference on Aromatic and Medicinal Plants - CMAPSEEC, Antalya April 18-22, 2010 Turkey, Poster PP-408, Abstract p.S167

MEDICO-CLINICAL AREA**Contract Nr.42/2008 Effect of Melatonin on the Antioxidant Defense System in Patients with Epilepsy****LEADING SCIENTIST:** Assoc. Prof. Pencho Nikolov Kolev, MD**RESEARCH TEAM:** Martin Nikolaev Markov, MD**ORGANIZATION UNIT:** UH 'St. Naum'**RESULTS (abstract):**

There is evidence that the formation of free radicals or the decreased activity of antioxidant systems can cause some forms of epilepsy and can increase the risk of repeating epileptic seizures. There are series of studies on effects of different antioxidant agents on the frequency of the epileptic seizures and on oxidative stress in the organism. A major role in these processes is given to the hormone melatonin. The aim of our study was to investigate the effect of melatonin on the activity of GPx, as a marker of the antioxidant defense system in the organism in patients with epilepsy. To achieve this aim we studied 3 groups of patients with epilepsy, with partial and SGTCS, taking VPA, CBZ or combination of VPA+CBZ and a group of healthy controls. The levels of GPx were determined before and after a one month course with 3mg per day melatonin. The results show lower levels of GPx in the patients with epilepsy, compared with the healthy controls, before therapy with melatonin. After one month of therapy there is a statistically significant increase in the levels of GPx in the patients with epilepsy, more marked in the groups of patients on VPA and VPA+CBZ, compared to the group on CBZ. In the 3 groups of epilepsy patients the increase of the GPx level is statistically significant in the patients with duration of the disease less than 5 years and frequency of partial seizures below 3 per month. There is no linear connection between the levels of GPx and the levels of VPA or CBZ. These results show the benefit of early periodic add-on melatonin to the therapy of epileptic patients

SCIENTIFIC PRESENTATIONS AND PUBLICATIONS:

- Markov M, Kolev P. Effect of Melatonin on the Antioxidant Defense System in Patients with Epilepsy. Journal of Clinical Medicine.

Contract Nr.43/2008 Depersonalisation / Derealisation and perceptive features in vestibular patients**LEADING SCIENTIST:** Prof. Ognian Ivanov Kolev, PhD**RESEARCH TEAM:**

- Ivo Sashkov Asenov, MD
- Spaska Olegova Georgieva-Zhostova, MD, PhD student
- Prof. Katerina Ilionova Stambolieva, BAS

ORGANIZATION UNIT: Medical Faculty, Dept. of Neurology**RESULTS (abstract):**

The aim of this study was to identify the prevalence of depersonalisation/derealisation symptoms in vestibular patients compared to healthy subjects. Experimentally to prove the connection between depersonalisation/derealisation and vestibular

disease a caloric vestibular stimulation was held. Methods: 21 healthy subjects and 39 patients with peripheral vestibular dysfunction took part in the study. They all completed 1) a health screening questionnaire; 2) The Human Anxiety and Depression Scale (Snaith & Zigmond, 1994); 3) the 28 – item depersonalisation/derealisation inventory of Cox and Swinson (2002). Experimental prove of vestibular induced depersonalisation/derealisation was assessed in all subjects during caloric irrigation of the labyrinths. Results: The frequency and severity of the symptoms in vestibular patients was significantly higher than in controls. In controls the most frequent experiences were “time seems to pass very slowly”, “difficulty in concentrating”, “déjà vu”. In contrast, except dizziness, the most frequent reported symptoms were “feel as if walking on shifting ground”, „feel spacey” or “spaced out”, “feel confused or bewildered”. Apart from dizziness, caloric stimulation provoked depersonalization/derealisation symptoms which healthy subjects experienced before. Patients reported that the experiences were similar to those induced by the vestibular disease. Conclusion: Depersonalisation/derealisation symptoms scored by questionnaire are both different in quality and frequency in vestibular patients, who reported more experiences of derealisation than healthy subjects. Caloric stimulation provokes similar derealisation symptoms. Derealisation occurs in vestibular patients because their distorted vestibular signals mismatch with other sensory inputs and create an incoherent frame of spatial references and that makes the patient feel detached or separated from the physical world.

Agreement №2/2008 to Contract Nr.4/2007 HLA II genetic polymorphism in patients with antiphospholipid syndrome

LEADING SCIENTIST: Marta Petrova Baleva

RESEARCH TEAM:

- Prof. Fani Georgieva Martinova, Hospital Pirogov
- Assoc. Prof. Regina Jack Djerasi, Dept. of Nephrology, UH Alexandrovska
- Assoc. Prof. Maria Petrova Todorova, Dept. of Pathophysiology
- Assis.Prof. Milena Nikolova, Dept. of Nephrology, UH Alexandrovska

ORGANIZATION UNIT: UH Alexandrovska

RESULTS (abstract):

The etiology and pathogenesis of the antiphospholipid syndrome (APS) are complicated and basically unknown. There is some scarce data for the correlation between APS with a certain haplotype. The main obstacles and limitations for the genetic studies in patients with APS are due to the selection of the patients, the influence of the concomitant medications, the activity of the disease, the geographic and racial differences. From that point of view the multicentric, multinational studies are of great significance and will elucidate the problems in antiphospholipid syndrome. In patients with antiphospholipid syndrome and systemic lupus or pulmonary embolism we found mainly HLA DRB1*03 and DQB1*02.

SCIENTIFIC PRESENTATIONS AND PUBLICATIONS:

- Baleva M, F Martinova. Antiphospholipid syndrome and HLA. Rheumatology (Bulg), 16, 2008, 1-2, 14-16.
- Baleva M, F Martinova, V Popova, B Kiperova. R Djerasi, M Nikolova. HLADRB1 and HLA DQB1 in patients with antiphospholipid syndrome and systemic lupus. Med. Rev, 2009 (in print)

Contract Nr.2/2008 T- SPOT – TB method for precise diagnostic of tuberculosis and latent tuberculosis**LEADING SCIENTIST:** Svetlana Atanasova Velizarova**RESEARCH TEAM:**

- Assist. Prof Albena Ivanova Spasova, UN “St. Sofia”
- Kalinka Lazarova Penkova, MD, Hospital “Malinov”
- Daniela Nikolova Baltadjieva, MD, Hospital “Malinov”

ORGANIZATION UNIT: University clinic for lung diseases in children.**RESULTS (abstract):**

For IP in University Children’s Clinic for Pulmonary diseases studied 135 children age 0 to 18 years. Of these, 88 were suffering from tuberculosis. LTBI with 38 children and 9 control group. Children were tested with tuberculin skin test of Mantoux, T SPOT TB test and blood test. In all children was the availability or rips of BCG scar, contact with TB patients and culture conformed status - presence or absence at children. All these indicators are reported in correlation with the proposed immunological tests. In the age of 0-3 years the number of children reacted TST>15mm. was 47.2% and a positive T SPOT TB were 61.1%, the two tests gave almost identical results. In age from 4-7 years the number of TST>15mm. was 64%, a positive T SPOT TB of 84%. In this case, the T SPOT TB give better results. In the group followed over 8 years TST>15. were 68% and positive T SPOT TB 80%, which also showed its better diagnostic skills. Best results were in extrapulmonare forms of TB where T SPOT TB was positive in all forms with only two children and it was negative with severe forms of tuberculosis. In children with latent tuberculosis infection, tuberculin test of Mantoux give better results than T SPOT TB.

SCIENTIFIC PRESENTATIONS AND PUBLICATIONS:

- Velizarova SA. T-SPOT - TB method for accurate diagnosis of TB disease and latent TB infection survey. Bulg Med J vol.1 2007 № 2
- Velizarova S A. Modern diagnosis of tuberculosis in children T SPOT TB – other dlternative Bulgarian Medical Journal 2009 № 4 In press
- Velizarova SA. T-SPOT - TB - the other alternative Modern diagnostic problems of tuberculosis Association of Pediatric Pneumology - second national symposium. Ribaritsa 22-23.11.2008.
- Velizarova S A. T-SPOT - TB in the diagnosis of tuberculosis in children - the other alternative poster-P48. 5 Congress of Interndtifnal Union againts tulerculosis and lung diseases. Dubrovnik 27-30 05.2009
- Velizarova SA, Baltadjieva D, DD Dimitrova, Naumova H. To what extent T-SPOT.TB could be used in the diagnosis of tuberculosis in children exposed to TB infection? 2nd European conngess Immunology Berlin 13-16 09.2009

Contract Nr.47/2009 Immunohistochemical and genetical investigations of neuroendocrine lung tumors (typical carcinoid, atypical carcinoid, large cell neuroendocrine carcinoma, and small cell lung carcinoma), a comparison with clinico-pathological factors**LEADING SCIENTIST:** Assist. Prof. Yanina Georgieva Slavova, MD, PhD

RESEARCH TEAM:

- Prof. Danail Borisov Petrov, PhD, DSc, UH „St. Sofia”, Dept. of Thoracic surgery
- Assist. Prof. Vladimir Iliev Djambazov, UH „St. Sofia”, Dept. Of Thoracic surgery
- Assist. Prof. Tihomir Iliichev Dikov, UH “Alexandrovska”, Dept. of general and clinical pathology
- Prof. Sevdalin Slavov Nachev, PhD, DSc, Laboratory of general and clinical pathology, UH „St. Ivan Rilski”;
- Prof. Ivo Marinov Kremenski, PhD, DSc, National genetic laboratory, MMC, UH „Maichin dom”;

ORGANIZATION UNIT: Medical faculty, UH of pulmonary diseases „St. Sofia”

RESULTS (abstract):

Specimen from surgical resections of 147 patients who underwent radical operation for lung neuroendocrine tumors were investigated: typical carcinoid (TC) – 69 cases, atypical carcinoid (AC) – 12, large cell neuroendocrine carcinoma (LCNEC) – 6, and small cell lung cancer (SCLC) – 60. The histological type, pTNM stage and immunohistochemical expression of Chromogranin A, Ki-67, CD99 and EGFR were analyzed. The carcinoids were predominantly in 1st stage – 48 (59.3%). In SCLC the 3rd A stage cases were predominant – 29 cases (48.3%). The neuroendocrine differentiation of all the tumors was proved by using Chromogranin A. 100% of the tumor cells in carcinoid tumors express Chromogranin A. In 20% of SCLC clonality of the expression of the marker was observed. The mean values for the Ki-67 were as follows: for TC – 1.6%, AC – 9.9%, SCLC – 67.6% and for LCNEC – 63.5%. The expression of CD99 was observed in 67 (45.5%) cases. 29 of them were carcinoid tumors and in the larger part (20 cases) CD99 was expressed in 100% of the tumor cells. In these cases the proliferative index Ki-67 was 2%. In SCLC expressing CD99 Ki-67 was 65.7% while in those negative for CD99 it was 76.8% (p=0.05). From 147 cases in 29 (19.7%) EGFR expression was established: in 11 carcinoids (13.5% of all 81 carcinoids), 15 SCLC (25% of all 60 SCLC), and 3 LCNEC (50% of all 6 LCNEC). The examination of EGFR will help for the adequate application of the tyrosine kinase inhibitors and the individual approach for the treatment of every single patient.

SCIENTIFIC PRESENTATIONS AND PUBLICATIONS:

- Petrov DB, EP Goranov, VT Stanoev, YG Slavova, DT Kostadinov, VI Vlasov. Long-term results after surgical treatment of bronchial carcinoid tumors. Modern medicine, 60, 2009, №3, 13-20.
- Petrov DB, EP Goranov, VT Stanoev, YG Slavova, DT Kostadinov. Long-term results after surgery for bronchial carcinoid tumors. ERS 20th annual congress, Barcelona, Spain, 18-22 september 2010.

Agreement №4/2008 to Contract Nr.20/2006 Evaluation of the cardio-vascular risk of young men aged 17-20 y according to some adipocytokines, prothrombogenic and proinflammatory factors

LEADING SCIENTIST: Assoc. Prof. Maria Koleva Todorova, MD, PhD

RESEARCH TEAM:

- Assoc. Prof. Konstantin Nicolov Ramshev, MD, PhD, Dept. of Cardiology and Clinic for Intensive Care, Military Medical Academy

- Prof. Marta Baleva, MD, DSc, Laboratory of Immunology, UH “Alexandrovska”
- Prof. Alexander Georgiev Stoynev, MD, DSc, Dept. of Pathophysiology,
- Assoc. Prof. Zdravko Kamenov, Clinic of Endocrinology, UH “Alexandrovska”
- Zorka Ramsheva, MD, Laboratory of Enzymology, Military Medical Academy,

ORGANIZATION UNIT: Dept. of Pathophysiology

RESULTS (abstract):

Ninety one young men aged 17-20 years were included in the study. They were divided in two groups according to their BMI: a group with BMI<25 and a group with BMI>25. Height, weight, BMI, waist/hip ratio and the % fat mass were measured. Resistin and antiprothrombin antibodies of IgA, IgG and IgM isotype were determined.

Results and conclusions:

- A tendency for an increase of the young men with overweight and obesity at the age 17-20 years is observed.
- There was no significant difference of the resistin levels between the two groups. Although the insulin resistance in the overweight subjects was significantly higher, there was not significant correlation between resistin and insulin resistance.
- The positive correlation between the resistin levels and hsCRP makes it possible to assume that resistin is involved in the state of subclinical inflammation.
- All antiprothrombin antibodies are in normal range. Evidently the absence of a significant difference between the two groups shows that increased body weight in young individuals (17-20 years) does not significantly affect the autoantibody production.
- In the group with BMI>25 antiprothrombin IgG antibodies significantly and positively correlated with obesity, insulin resistance and leptin levels. These correlations require further studies on the role of obesity and insulin resistance on immunological disturbances, associated with coagulation disorders and cardiovascular risk in more advanced age and state of obesity.

SCIENTIFIC PRESENTATIONS AND PUBLICATIONS:

- Todorova M, Z Ramsheva, K Ramshev, M Baleva, Z Kamenov, L Alexiev. Serum lipids, uric acid and leptin/adiponectin ratio in clinically healthy normal weight and overweight young men, aged 17-20 years. The Journal of men's health and Gender, 2009; vol 6, 1, 63-69.
- Todorova M, Baleva M, Kamenov Z, Ramshev K, Ramsheva Z, Alexiev L, Stoynev A. Body weight – related differences between free testosterone, adiponectin and insulin resistance in young men, aged 17-20 years. 10th congress of European Society for Sexual medicine, Lisabon, 2007, abs. P-01-002, p. 45
- Todorova M, M Baleva, Z Kamenov, Z Ramsheva, K Ramshev, L Alexiev. Inflammatory markers in clinically healthy overweight/obese and normal weight male subjects aged 17-20 years. Joint Meeting of the European (ESSM) and International (ISSM) societies for Sexual Medicine. Brussels, Belgium, 7-11 December 2008. PD-059, p.23.
- Ramsheva Z, M Todorova, M Baleva, K Ramshev, Z Kamenov, L Aleksiev. Metabolic and hormonal changes in overweight young men aged 17-20 years. IV National Conference of Clinical Laboratory, Varna, 5-7 June, 2008, p. 65.

Contract Nr.27/2008 Adiponectin and insulin sensitivity in patients with pheochromocytoma**LEADING SCIENTIST:** Atanaska Petrova Elenkova**RESEARCH TEAM:**

- Assist. Prof. Maria Kostadinova Yaneva, DM, UH “Acad. Ivan Penchev”
- Assoc. Prof. Georgi Georgiev Kirilov, DM, UH “Acad. Ivan Penchev”
- Zdravka Pencheva Abadjieva, Senior Researcher, UH “Acad. Ivan Penchev”
- Lilia Dakovska; laboratory doctor; UH “Acad. Ivan Penchev”

ORGANIZATION UNIT: UH “Acad. Ivan Penchev”, Zdrave 2 St., Sofia**RESULTS (abstract):**

Glucose metabolism disturbances are relatively common feature in pheochromocytoma patients. Decreased insulin secretion due to the inhibitory effect of supraphysiological plasma catecholamine concentrations was considered to be the main cause for pheochromocytoma-associated diabetes mellitus. However, data from animal and clinical studies have suggested that catecholamines can induce insulin resistance. More recent trials support the hypothesis that catecholamines inhibit adiponectin secretion. Objective: The aim of the present study was to evaluate the relationship between adiponectin levels and insulin sensitivity in patients with endocrine hypertension due to pheochromocytoma comparing them to these in patients with essential hypertension and healthy subjects. Design and methods: three groups of subjects were enrolled in the study: 26 patients with pheochromocytoma, 30 normal-weight patients with essential hypertension and 31 healthy subjects. Adiponectin levels were determined by radioimmunoassay (RIA). Results: Serum adiponectin concentrations were significantly lower in patients with pheochromocytoma compared to these in normal-weight hypertensive patients and healthy controls. Postoperative adiponectine levels were significantly higher then preoperative despite of the increased BMI in pheochromocytoma patients. In contrast to previous studies, we did not find a significant difference between circulating adiponectin levels in normal-weight patients with EH and healthy subjects. There was a significant negative correlation between adiponectin serum concentrations and preprandial glucose and insulin levels and HOMA as a marker of insulin sensitivity. Conclusions: Hypoadiponectinemia in pheochromocytoma patients may represent a possible pathogenic factor for the development of carbohydrate metabolism disturbances in these patients.

SCIENTIFIC PRESENTATIONS AND PUBLICATIONS:

- A Elenkova, J Matrozova, S Zacharieva, G Kirilov, K Kalinov. Adiponectin – a new “player” in the pathogenesis of carbohydrate metabolism disturbances and increased cardiovascular risk in patients with pheochromocytoma. *Endocrinologia*; 2008; vol.XIII; 2: 65-74
- A Elenkova, J Matrozova, S Zacharieva, G Kirilov, K Kalinov. Adiponectin – a possible factor in the pathogenesis of carbohydrate metabolism disturbances in patients with pheochromocytoma. received for consideration in “Cytokine”

Contract Nr.13/2008 Endocrine problems in patients with homozygote beta thalassaemia**LEADING SCIENTIST:** Assist. Prof. Iva Hristova Stoeva, MD, PhD**RESEARCH TEAM:**

- Assoc. prof. Valentin Ivanov Vasilev, MD, PHD, Military Medical Academy, Sofia
- Dr Denka Hristova Soyanova, University Pediatric Hospital, Sofia; National Center of Children Oncohaematology, Sofia, since September 2009
- Dr Mirella Hristova Rangelova, National center of Transfusion Hemotherapy
- Dr Julia Stefanova Stajkova, University Pediatric Hospital
- Assist. Prof. Dinko Soyanov Zahariev, , University Pediatric Hospital, Sofia

ORGANIZATION UNIT: University Pediatric Hospital Sofia**RESULTS (abstract):**

Aim: Transversal study focused on the frequencies of endocrine disturbances in Bulgarian patients with homozygous form of beta thalassemia; Material and methods: Seventy four patients (aged 18.8 + 7.88 yrs, med 16.67, range 4.93-38.31) were included in the study. Methods: Anamnesis, parental and midparental height, auxology indices, physical examination with pubertal staging (Tanner), hormonal analysis of TSH, fT4,T3, fT3, LH, FSH, E2, Testosterone, DHEA-S, TAT, MAT, image studies (wrist X- ray for bone age according Greulich&Pyle), thyroid ultrasound. The control group consisted of 125 probands (comparison age specific hormonal parameters). Results: endocrine disorders/dysfunctions in significant number-59 of the patients; The pituitary-gonadal function was most often affected-in 43,24%, followed by short stature (SDSh > -2) in 28,4%, thyroid dysfunction in 9,45% and impaired glucose homeostasis in 6,76% of the patients. The secretion of DHEA-S was significantly lower in all the patients with thalassemia, even before the appearance of any other endocrine dysfunctions. An algorithm for appropriate follow up and early diagnosis of possible endocrine complications is proposed. Conclusions: The low DHEA-S levels could be possibly associated with the increased cardiovascular risk and premature aging in the patients. Apart of the well known critical periods for successful complex therapeutic activities, a new "window" covering the age of adrenarache (6-9 yrs) came into focus.

SCIENTIFIC PRESENTATIONS AND PUBLICATIONS:

- XI National Congress in Pediatrics, 16-18 October, 2009, Plovdiv "First results in Exjade Therapy in Bulgaria"- poster, Work group of Bulgarian Medical Society of Clinical and Transfusion Hematology
- Forthcoming Annual Congress of European Society of Paediatric Endocrinology 2010, Prague

Contract Nr.48/2008 Comparison of conditions for insertion of LMA-ProSeal and LTS-II as alternatives for difficult intubation**LEADING SCIENTIST:** Georgiev Silvi, MD, PhD**RESEARCH TEAM:**

- Georgiev Silvi, MD, PhD
- Mladenov Bogdan, MD

ORGANIZATION UNIT: Dept. of Anaesthesiology and Intensive Care; UH "Maichin dom"

RESULTS (abstract):

Laryngeal Mask Airway-ProSeal and Laryngeal Tube Suction-II are supraglottic airway devices allowing gastric drainage, were compared in prospective study for airway management. Sixty patients undergoing gynaecological surgery were randomized in two groups of 30 each. After induction of general anaesthesia (bispectral index monitoring-BIS), two devices were inserted and correct placement, and airway leak pressure were verified. Ease of insertion, quality of airway seal, risk of gastric insufflation after insertion of gastric tube were investigated. There were no differences in patient characteristics data for both groups. Both devices were inserted at first time. Time until delivery of the first tidal volume for LMA-ProSeal and LTS-II was $20,4 \pm 2,8$ and $19, 2 \pm 3,6$ sec. No gastric insufflation, gas loss or signs of regurgitation were detected. Placement of a gastric tube was successful in 93,3% (28 patients) in group I and in 100% in group II. Patients were questioned for sore throat and dysphagia after removal of devices. Sore throat was stated in 3,3%/0% (LMA) after 8/24h, dysphagia in 3,3%/0% (LMA) and 6,6%/3,3% (LTS). We observed two cases of tongue edema and cyanosis in group II. Both devices provide a secure airway. No differences concerning handling or quality of airway seal were detected between LMA-ProSeal and LTS. We conclude that both can be used also for difficult intubation cases.

SCIENTIFIC PRESENTATIONS AND PUBLICATIONS:

- Accepted for "Anaesthesiology and intensive care", 2009, 4.

Contract Nr.29/2008 Investigation of the prevalence of C. trachomatis among young girls without any kind of symptoms or complains about their sexual system

LEADING SCIENTIST: Dr. Vessela Vaskova Ouzounova-Raykova

RESEARCH TEAM:

- Assist. Prof. Daniel Valentinov Iordanov

ORGANIZATION UNIT: Faculty of Medicine, Dept. of Microbiology

RESULTS (abstract):

The laboratory diagnosis of chlamydial infections can be accomplished by: direct detection of the microorganism (DIF), specific antigens, or nucleic acids; isolation and detection in cell culture; detection of specific antibodies. Diagnostic methods with a reliable sensitivity and specificity are the cell culture method and the DNA amplification methods. The investigation of the prevalence of Chlamydia trachomatis among asymptomatic young girls started with isolation and detection in cell culture with specific antibodies MAbs 202D7 together with PCR detection. Chlamydia trachomatis was detected in 1 asymptomatic young girl from the 100 tested ones (1%) compared with the 3 positive symptomatic ones (10%) applying the cultivation on McCoy cells. The achieved results from the two different PCRs were as follows – 1 positive (1%) from the asymptomatic group and 4 positive (13,3%) from the symptomatic group with the two PCR methods. There is a difference in the sensitivity of the two applied methods but in all cases our results for the prevalence of C. trachomatis correspond to the results published by other investigators for the prevalence of the bacterium in symptomatic patients in different countries where it varies between 6 and more than 20%.

SCIENTIFIC PRESENTATIONS AND PUBLICATIONS:

- Ouzounova-Raykova V, Iordanov D, Mitov I, Ouzounova I. "Prevalence of Chlamydia trachomatis as serious pathogen of the reproductive system among young sexually active girls without genital complains". 13 World Congress on Human Reproduction, Venezia, March 5-8, 2009

Contract Nr.8/2008 Gingival tissue IL-1 β and PGE₂ gene expression levels in patients with chronic periodontitis before and after additional use of non-steroidal anti-inflammatory drug (nsaid) in nonsurgical periodontal treatment**LEADING SCIENTIST:** Assoc. prof. Christina Popova, PhD**RESEARCH TEAM:**

- A. Mlachkova Dept of periodontology
- M. Kicheva- BioSystems

ORGANIZATION UNIT: Faculty of Dental Medicine, Dept. of Periodontology**RESULTS (abstract):**

The understanding of the pathogenesis of periodontitis has evolved from a purely plaque-associated disease to the current thinking, which places a renewed emphasis on the host's response to the bacteria. It is well known today that the etiology of periodontal diseases is a bacterial infection but it is the host's reaction to the presence of subgingival bacteria that mediates tissue destruction in the development of the disease. While it is apparent that dental plaque is essential for the initiation of the inflammatory reaction, the severity and pattern of the disease are not explained solely by the amount of plaque present. Recently we have come to believe that the production of pro-inflammatory mediators from gingival tissues aggravate the destruction of soft and hard periodontal tissues whose clinical expression is the severity of periodontal disease. The aim of this project was to evaluate the modification of the inflammatory and destructive host response in non-surgical therapy of chronic periodontitis combined with non-steroidal anti-inflammatory agent Aulin compared to conventional periodontal therapy alone by IL-1 β и PGE₂ gene expression levels measurements in the gingiva of patients with chronic periodontitis before and after treatment. The scientific concept is that additional use of non-steroidal antiinflammatory drug (NSAID) in non-surgical periodontal therapy may inhibit the synthesis of important proinflammatory cytokines like IL-1 β and PGE₂ and in result may reduce the rate of bone resorbition in chronic periodontitis and this approach can made the therapy more effective. The complete status of every patient from the control and test group was registered as an initial diagnosis as well as after the complete cause-related therapy (re-evaluation) including hygienic, gingival and periodontal condition. Patients' initial periodontal status was measured by accepted clinical parameters: PI (plaque index), PBI (papillary bleeding index), probing depth (PD), clinical attachment level (CAL), width of attached gingiva (AGW), gingival recession (R), furcation lesions (F) (Hamp classification 1975) and tooth mobility grade (1 to 3). Re-evaluation was performed on the 6th week from the beginning of the treatment with the same clinical parameters – HI, PBI, PD, CAL, AGW, R, F and tooth mobility grade. Examination of prostaglandin E₂ (PGE₂) and interleukin - 1 β (IL-1 β) gene expression levels in gingival tissue of chronic periodontitis patients before and after non-surgical periodontal therapy, solely or plus additional host modulatory therapy with preferential cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitors (Aulin) was

performed by contemporary accurate method for tracing gene expression levels of IL-1 β and PGE₂ in gingival tissue of periodontal patients - TaqMan Real-Time PCR. A statistic analysis was performed to the received clinical measurements. The results demonstrate that both of applied treatment approaches lead to significant changes in the most of the clinical parameters. Statistically significant differences were found between test and control group considering PD <3 mm, PD 3-5 mm, CAL 3-4 mm и CAL > 5 mm. At the end of the treatment a higher percentage of periodontal pockets with <3mm depth in experimental group was established. The same is the situation about periodontal pockets with 3-5 mm depth. Differences in the reduction of the deep periodontal pockets (PD <5 mm) were not found probably due to the initial small percentage of those periodonal sites. Significant differences between test and control group in the measurements of clinical attachment loss CAL 3-4 mm and CAL> 5 mm were found. At the end of investigated treatment a higher reduction in the clinical attachment loss (CAL) 3-4 mm and enhanced attachment gain in sites with CAL> 5 mm was demonstrate in experimental group. The comparative analysis of the collected data confirms advantage to the examine therapy with additional Aulin administration in attaining the improvement in clinical periodontal parameters – it was demonstrate more favorable healing in patient with additional Aulin in the nonsurgical therapy. The change in expression levels of IL1 β and PGE (ddCt) between two groups of patients was compared. On one hand in 42% of the patients, treated with aulin, an inhibition of the IL1 β was registered. On the other hand in 37% of the patients, treated with aulin, an inhibition of the PGE was registered. It can be noticed that the inhibition of PGE expression is higher than that of IL1 β . It is logical concerning the fact that PGE influence the IL1 expression, as a previous stage in the mediator chain of the inflamatory process. In the patients, treated with aulin, the expression of IL1 β and PGE had much lower level of inhibition.

SCIENTIFIC PRESENTATIONS AND PUBLICATIONS:

- Popova Chr, A Mlachkova, M Kicheva. TagMan RT- PCR method for gingival tissue IL-1 β and PGE₂ gene expression levels assessment in patients with chronic periodontitis. In press. “Problems of dental medicine”.
- Popova Chr, A Mlachkova. Effectiveness of additional therapy with NSAID (Aulin) on distribution of shallow and deep periodontal pockets in patients with chronic periodontitis (pilot study). Journal of IMAB, Annual Proceeding (Scientific P31apers), 2009, book 4, 55-57, online publication.
- Popova Chr, A Mlachkova. Effectiveness of additional therapy with NSAID (Aulin) on distribution of shallow and deep periodontal pockets in patients with chronic periodontitis (Pilot study). 19-th Assembly of IMAB, Varna-Bulgaria, 7-10 May 2009, p.6, Poster.

Contract Nr.12/2008 Comparative research of two types of hand steel instruments and two engine rotary nickel-titanium systems on standardized simulated root canals with round and irregular vertical section

LEADING SCIENTIST: Assist. Prof. Kalin Kirilov Shiyakov

RESEARCH TEAM:

- Assist. Prof. Sevda Mihaylova Jancheva, Dept. of Conservative Dentistry

ORGANIZATION UNIT: Faculty of Dental Medicine, Dept. of Conservative Dentistry

RESULTS (abstract):

Flexmaster and Hero Shaper are better than K-Flexofile (Ballanced Force technique) and K-file (Step Back technique) at maintaining the original curvature of the root canals with round vertical section. The canal deformations after preparation are of the same type but different in degree. The deformation of the original curvature of the round canal increases as follows: Flexmaster, Hero Shaper, K-Flexofile, K-file. The deformation of the internal coronal part of the curvature is greater than that of the external apical part, excluding the Ballanced Force technique (K-Flexofile). K-files also lead to the greatest deformation of the original curvature of canals with irregular vertical section, compared to the other instruments. The machine rotary instruments straighten the curvature of the irregular canal more than that of the round canal. K-Flexofile (Ballanced Force technique) leads to the least straightening of the curvature of irregular canals. The zones most difficult for instrumentation are the side narrow walls of the slit-like section of the canal. The better these walls are instrumented, the greater the straightening of the coronal part of the curvature is. K-files lead to the best preparation of the side zones of the irregular canal and straighten the most the curvature. These effects decrease with Flexmaster, Hero Shaper и K-Flexofile consequently. The irregular vertical section of the root canal is a challenge for each of the four groups of instruments and techniques. Eight instruments of Hero Shaper, two of Flexmaster and two K-Flexofiles fractured during the study. Each of the rotary systems lead to the formation of two false canals. K-files lead to the formation of five ledges, followed by four ledges of Hero Shaper and one of Flexmaster.

SCIENTIFIC PRESENTATIONS AND PUBLICATIONS:

- Shiyakov K, S Yantcheva. Comparative study of two hand instrumentation techniques with steel files and two types of engine nickel-titanium files on standardized simulated curved root canals. PART I – canals with round vertical section, Dental medicine 2010, 92, 1, 19-23
- Comparative study of two hand instrumentation techniques with steel files and two types of engine nickel-titanium files on standardized simulated curved root canals. Part II - canals with fissure-like vertical section

Agreement №6/2008 to Contract Nr.5/2007 Research of oral biomarkers – Toll-Like receptors 2 and 4 (TLR2 and TLR4) and SIgA, biomarkers for innate immunity and oral secretory immunity in childhood

LEADING SCIENTIST: Assoc. Prof. Maya Rasheva Rashkova, MD, PhD

RESEARCH TEAM:

- Prof. Dr. Milena Dimitrova Peeva, PhD, Dept. of Pediatric Dentistry
- Prof. Dr. Marta Baleva, PhD, Laboratory for clinical immunology
- Assist. Prof. Albena Parvanova Todorova, PhD, Genetic Medico-Diagnostic Laboratory Genica
- Tihomir Parvanov Todorov, MSc, biologist, Genetic Medico-Diagnostic Laboratory Genica
- Andrey Vetsislavov Kirov MSc, biologist, Genetic Medico-Diagnostic Laboratory Genica
- Assist. Prof. Dr. Nina Toneva

ORGANIZATION UNIT: Dept. of Pediatric Dentistry, FDM

RESULTS (abstract): We try to estimate the overall oral risk factors and this include genetic screening for 4 mutations in TLR2 and TLR4 genes, which were previously report to be with high frequency in case of chronic microbial infections and measurement of SIgA concentration as biomarkers for the condition of oral immunity. We use a group of 90 children in age between 7 and 16 y. – 30 children with pharyngotonsilitis, 60 health children – 30 of them are with health gingiva and 30 are with dental plaque-induced gingival diseases. We use ELISA kit („Salivary secretory IgA KIT” на Salimetrics_{LLC} – USA) to measure IgA-S concentration in saliva and DNA purification, PCR and restriction reaction for TLR2 and TLR4 specific mutations screening. The results shows concentration of SIgA – $44,93 \pm 32,24 \mu\text{g/ml}$ and doesn't effect directly the dental plaque-induced gingival diseases. SIgA concentration can be used in research for effects of different local oral antigens. Nevertheless, we found only 1 heterozygous mutation (Arg753Gln) in TLR2 gene in 1 child with frequents pharyngotonsilitis. The TLR2 and TLR4 mutations screening can be used in practice as a common test for predisposition to not only oral infections but to all microbial infections.

SCIENTIFIC PRESENTATIONS AND PUBLICATIONS:

- Rashkova M, N Toneva, M Belcheva, M Peneva. Oral Candida – A Marker of the Influence of the General Physical Status on Oral Medium in Children up 1 year of age. OHDMBSC, Constance, Romania, 2008, VII, 3, 35-41;
- Rashkova M, N Toneva M Belcheva, M Peneva. Oral colonisation with Candida of New Born Children – Risk Factors Associated with Pregnancy and Delivery. OHDMBSC, Constance, Romania, 2008, VII, 4, 12-16;
- Rashkova M, M Baleva, M Peneva, N Toneva, G Jegova. Secretory immunoglobulin A (SIgA) and dental caries of children with different diseases and conditions influencing oral medium- Journal of IMAB (Online)2009, Book 2, part Dentistry (Oral and Dental Medicine), 6-9;
- Rashkova M, M Baleva, Toneva N, Jegova G. Secretory immunoglobulin A (SIgA) and periodontal status in children with diseases and conditions influencing the oral environment - Journal of IMAB (Online)2009, Book 2, part Dentistry (Oral and Dental Medicine), 36-40;
- Rashkova M, M Baleva, M Peneva, N Toneva, M Belcheva, K Koprivarova, P Perenovska. Secretory Immunoglobulin A (S-IgA) and the Oral Risk Markers: Quality of Saliva, Dental Biofilm, Oral Candida and Lactobacillus spp. OHDMBSC, 2009, VIII, 3, 11-18;
- Rashkova M, M Baleva, N Toneva, M Peneva, P Perenovska, K Koprivarova. Secretory immunoglobulin A (S-IgA) in the Saliva of children with Type 1 Diabetes, Asthma, Systemic Health and Systemic Health but Wearing Removable Orthodontic Appliances- OHDMBSC, 2009, VIII, 2, 16- 24;
- Rashkova M, Baleva M, Toneva N, Jegova G. Secretory immunoglobulin A (SIgA) and periodontal status in children with diseases and conditions influencing the oral environment -19-th Annual Assembly of IMAB “Infections and Cancer”7 – 10 May 2009, Varna-Bulgaria
- Rashkova M, M Baleva, M Peneva, N Toneva, G Jegova. Secretory immunoglobulin A (SIgA) and dental caries of children with different diseases and

conditions influencing oral medium- 19-th Annual Assembly of IMAB "Infections and Cancer" 7 – 10 May 2009, Varna-Bulgaria

Agreement №1/2008 to Contract Nr.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

LEADING SCIENTIST: Assist. Prof. Natalia Christova Grancharova

ORGANIZATION UNIT: Faculty of Dentistry, Dept. Pediatric dentistry

RESULTS (abstract): By our study we have obtained 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. 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 far much corroded surface in comparison with that we have 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 deproteinized dentin leads to formation of hybrid layer with resin tags. These resin tags are shorter, but thicker and with more expressive funnel shape in compare with these formed only after dentin demineralization. These characteristics assume the expectation for achieving more effective bond adhesion after demineralization and deproteinization of dentine substrat. Application of VI. and VII generation adhesive systems leads to formation of interdiffusion resin-dentin (primary teeth) zone with different characteristics of adhesive layer, hybrid layer and resin tags. These characteristics differ significantly from the same characteristics of interdiffusion resin-dentin by the permanent teeth. There are differences between the morphological characteristics of the interdiffusion resin-dentin by the application of the same adhesive system on samples of primary and permanent teeth. The compliance with the exact application protocol of the corresponding adhesive system, specified by the manufacturer, is essential in order to achieve the optimum degree of bonding. The specific chemical features of the adhesive system influence the micromorphological characteristics of the interdiffusion zone, and the consequences of this are the established morphological differences between the examined adhesive systems. These systems do not create a completely sealed interdiffusion zone between the composite and dentine both in primary and in permanent teeth in vitro.

SCIENTIFIC PRESENTATIONS AND PUBLICATIONS:

- Gateva N. "Comparative SEM evaluation of surface dentin alteration of primary and permanent teeth after acid etching" – Problemi na dentalnata medicina XXXIV/2008; part 1, p.71-84
- Gateva-Grancharova N, K Glockner. Differences in adhesion in primary and permanent teeth – in vitro SEM study. Stomatologie 2009; 106: 1-6

- Gateva N. SEM characterization of resin-dentin interface in primary and permanent teeth – in vitro study of four self-etching adhesive systems – под печат в *Savremenna stomatologia*, 2010, XXXXI; 1
Gateva-Grancharova N. In vitro SEM characterization of tooth-resin interface in primary and permanent teeth using total etch adhesive systems Scientific session, Plovdiv, Bulgaria, 30.X.2008

Contract Nr.50/2009 Molecular diagnostic of surditas

LEADING SCIENTIST: Prof. Kuncho Velev Kunev, MD, PhD, DSc

RESEARCH TEAM:

- Diana Petrova Popova
- Jowka Lubenova Spiridonova
- Sonya Vrbanova Nikolova
- Radka Petrova Kaneva

ORGANIZATION UNIT: Dept. of ORL; UMBAL “Tzariza Joanna”, Faculty of Medicine, MU - Sofia

RESULTS (abstract): Fifty-nine patients were enrolled in the study as 48 of them were diagnosed with profound hearing loss, 6 with severe hearing loss and 5 with normal hearing. The latter had siblings diagnosed with profound hearing loss. The auditory function was analyzed with the help of the following methods: pure tone audiometry, tympanometry, reflexometry, brainstem evoked potentials, otoacoustic emissions, ASSR, CT and MRI. DNA was isolated from blood samples taken from every patient and genetic analysis was conducted. Preanalytical and analytical processing of the biological material was made. After variance of some parameters optimal conditions for amplification and PCR reaction were achieved. Additionally the method for direct sequencing was optimized. The primers for the sequencing reaction were the same that were used for the PCR amplification along with an additional pair of internal primers. All PCR products were sequenced for both chains, in order to detect the normal and the mutant allele of the patients that are heterozygote carriers of the mutation 35delG. 34% (20 patients out of 59) were determined as homozygote carriers of the 35delG mutation and 15% (9 patients) as heterozygote carriers. From those 20 patients carrying the homozygote mutation 35delG, 16 are Bulgarian; two belong to the Turkish ethnicity; one patient comes from a mixed marriage between ethnical Turkish female and Bulgarian male and another one who comes from a mixed marriage between an ethnical Bulgarian female and Albanian male. In one of the heterozygote carriers of the 35delG mutation a second mutation was found – 312del14, which leads to the development of surditas. In another Bulgarian patient the recessive mutation Trp24X (W24X) was found but in heterozygotic state. Furthermore in a third patient we found two different mutations in heterozygotic state - p. Leu90Pro (L90P) and - p. Ile121Asn (not published till now). We speculate that these two mutations have lead to his profound hearing loss. The Arg127His (R127H) mutation was found in a patients from the Roma ethnicity in heterozygote state. The investigation of genotype variants in patients with hearing loss and the association of those variants with the level of hearing loss can be helpful for future genetic consultations of those patients and the prognosis of their disorder.

Contract Nr.10/2009 Association study between neurocognitive impairments and DISC1 gene in patients with Bipolar Affective Disorder**LEADING SCIENTIST:** Prof. Vihra Krumova Milanova, MD, PhD**RESEARCH TEAM:**

- Assist. Prof. Radka Kaneva, PhD, Dept. of Chemistry and Biochemistry
- Tanya Hristova, MD, PhD student, Dept. of Psychiatry, UH “Alexandrovska”
- Anelia Kuncheva-Beleva, MD, PhD student, Dept. of Psychiatry, UH “Alexandrovska”
- Olga Beltcheva, Ph.D, biologist, MMC
- Mina Angelova, P.D. student, MMC

ORGANIZATION UNIT: Psychiatric Clinic, UH “Alexandrovska”, G. Sofiiski 1 St., 1431 Sofia, Faculty of Medicine, MU – Sofia**RESULTS (abstract):**

The objective of the present study is the association between neurocognitive functioning and DISC1 gene polymorphisms in patients with Bipolar Affective disorder. 71 bipolar individuals, including inpatients from Psychiatric Clinic of UH “Alexandrovska” and out-patients, with mean age of 46, and a group of 63 healthy controls, matched by sex and ethnoses, have been studied. DNA has been extracted from all subjects after obtaining informed consent. In the region of DISC1 gene 3 coding polymorphisms (rs3738401, rs6675281, rs821616), a synonymous exchange in exon 3 (rs980989) and an intron polymorphism (rs821577) in the region of DISC1 gene have been studied and genotyped by TaqMan™ probes and RT-PCR analyses followed by statistical analysis of the data by SPSS.

A correlation between clinical, personality, neurocognitive characteristics and psychosocial functioning of Bulgarian cohort of bipolar patients has been found. A statistically significant association between rs3738401 genotype distribution and results from the Stroop test, a measure for cognitive flexibility and adaptive behavior. The data support the hypothesis that there is an association between certain polymorphisms in candidate gene for BAR - DISC1 and specific neurocognitive impairments (executive functioning, verbal fluency) in bipolar probands. The results are preliminary and need a larger sample to validate the data.

SCIENTIFIC PRESENTATIONS AND PUBLICATIONS:

- Hristova TN. Association between neurocognitive impairments and DISC1 gene. IX International Congress of Medical Sciences, 13-16 May, Sofia, Bulgaria

Contract Nr.48/2009 Clinical and genetic markers for an early diagnosis of the Dementia with Lewy bodies and Parkinson’s disease with dementia**LEADING SCIENTIST:** Prof. Latchezar Dintchov Traykov, MD, PhD, DSci**RESEARCH TEAM:**

- Assos. Prof. Margarita Radoslavova Raycheva, PhD, UH “Alexandrovska”
- Shima Mehrabian, MD, UH “Alexandrovska”
- Mariya Ivanova Petrova, MD, UH “Alexandrovska”
- Yavor Emilianov Zhelev, UH “Alexandrovska”
- Viara Valentinova Kirkova, UH “Alexandrovska”

ORGANIZATION UNIT: UH “Alexandrovka”, Clinic of Neurology

RESULTS (abstract):

The main purpose of the first part of our research was to determine the clinical profile of Parkinson’s disease patients with very mild and mild dementia in order to find specific markers for progress in these early stages of dementia development. The development of very mild Parkinson’s disease with dementia (PDD) is related to deterioration of attention and executive functions, as well as to the appearance of deficits in verbal fluency, language, visual-spatial abilities, memory (with the impairment of retrieval). The progress of dementia with the development of early PDD is related to the augmentation of the number of people with more widespread deficit, and also with the increase of the deficit of memory and executive functions in a group in all. The aim of the second part of this research is to compare the clinical profile of early stage of the Dementia with Lewy bodies (DLB) and PDD in order to find features for early differentiation of both diseases. Relative to PDD patients, DLB group showed significant deficits in tests for the evaluation of different aspects of attention and executive functions, including concept-formation and inhibitory control and also strategic searching. In conclusion, we adopted the complex of highly sensitive neuropsychological methods for diagnosis of the earliest stage of cognitive decline in PD patients. We determined the quantitative and qualitative cognitive markers that are critical for the transition from very early to early dementia in PD, as well as for the differential diagnosis with DLB.

SCIENTIFIC PUBLICATIONS AND PRESENTATIONS:

- Kirkova V, Traykov L. Neuropsychological assessment of individuals with subjective cognitive impairment. *Bulgarian Neurology*, 2010, 10, 3, 94-98.
- Petrova M, Traykov L. Risk factors for the development of cognitive impairment and dementia in Parkinson’s disease. *Bulgarian Neurology*, 2010, 10, 3, 98-102.
- Petrova M, Raycheva M, Mehrabian S, Zhelev Y, Angov G, Traykov L. Relationship between depression and cognitive deficits in Parkinson’s disease patients with mild cognitive impairment. *Bulgarian Neurology*, 2010, 10, 3, 122-125.
- Petrova M, Raycheva M, Penev L, Grigorova O, Traykov L. Specificity of the cognitive profile in Parkinson disease patients with very mild and mild dementia. *Bulgarian Neurology*, 2010, 10, 3, 126-130.
- Petrova M, Raycheva M, Penev L, Grigorova O, Zhelev Y, Traykov L. Cognitive differences between the earliest stages of cognitive impairment and dementia in Parkinson’s disease. *Bulgarian Neurology*, 2010, 10, 4 (под печат).
- Petrova M, Raycheva M, Traykov L. Relationship between predominant motor subtype and cognitive deficits in Parkinson’s disease patients with mild cognitive impairment. *Bulgarian Neurology*, 2010, 10, 4 (под печат).
- MI Petrova, MR Raycheva, LD Traykov. Neuropsychological differences between Parkinson’s disease patients with very mild and mild dementia. In: 62nd AAN Annual Meeting, April 10-17, 2010, Toronto, Canada. *Neurology*, Suppl 2, Volume 74, Number 9, p. A73.
- M Petrova, M Raycheva, Y Zhelev, L Traykov. Cognitive differences between the earliest stages of cognitive impairment and dementia in Parkinson’s disease. In: 14th Congress of the European Federation of Neurological Societies. 25-28 Sept 2010, Geneva, Switzerland. *Eur J Neurol*. 2010.

Contract Nr.7/2009 NK cells and antiphospholipid antibodies in normal and pathological pregnancy**LEADING SCIENTIST:** Prof. Marta Petrova Baleva, MD, PhD, DSc**RESEARCH TEAM:**

- Prof. Todor Chernev Atanasov, MD, PhD, DSc, Clinic of Pathologic Pregnancy, UHOG "Maichin dom", Faculty of Medicine, Dept. of Obstetric and Gynecology
- Assoc. Prof. Zivka Cocheva Karagjozova, UHOG "Maichin dom", Dept. of Obstetric and Gynecology
- Elena Elefterova Vikentieva, PhD student, UH "Alexandrovska", Clinic of Clinical Immunology
- Maria Christova Christova, PhD student, UH "Alexandrovska", Clinic of Clinical Immunology, Dept. of Clin Lab. and Clin immunology

ORGANIZATION UNIT: UH "Alexandrovska"**RESULTS (abstract):**

IgG antibodies to cardiolipin and beta-2-glycoprotein I in patients with recurrent abortions are statistically elevated compared to female with normal pregnancy ($p < 0,001$). There are no difference between IgM anti-cardiolipin and anti-beta-2-glycoprotein I between the two groups. IgG and IgM antibodies to annexin V are not increased in patients with recurrent abortions, but 5/50 (10 %) have high values of these antibodies. Our preliminary results support the thesis that antibodies to cardiolipin and beta-2-glycoprotein I are the major criteria for the diagnosis of Antiphospholipid syndrome in patients with recurrent abortions. In healthy women without reproductive failures the mean percent of NK cells as a part of lymphocytes is $11 \pm 5 \%$, and as absolute count – $0,20 \pm 0,10$ G/l. There is an elevation of this percent in patients with recurrent abortions – $20 \pm 5\%$, and the difference is statistically significant ($p < 0,001$). In the course of the normal pregnancy the percent and the absolute count of NK cells decrease.

Contract Nr.30/2009 Investigation of a risk for impairment of carbohydrate metabolism during the pregnancy**LEADING SCIENTIST:** Prof. Ivo Marinov Kremensky, MD, PhD**RESEARCH TEAM:**

- Prof. Alexey Slavkov Savov, PhD
- Katya Nikolaeva Todorova, MD
- Mariana Petrova Genova, MD
- Alexander Nikolaev Doganov, MD

ORGANIZATION UNIT: UHOG "Maichin dom", MU-Sofia**RESULTS (abstract):**

The aim of this project is to introduce methods for investigation of genetic polymorphisms in several genes discussed as regulators of carbohydrates metabolism. Evaluation of the role of the genetic factors for impairment of glucose metabolism is based on association study of the polymorphism in KCNJ11, Ob/Leptin and Calpain 10 genes. An elevated risk for gestational diabetes was found in association with – 2548 G/A polymorphism in Ob/Lept gene. The frequency of the risk genotype (A/A) is comparable with this reported

for other European populations. There is no association found for E23K (rs5219) in the KCNJ 11 gene and investigated clinical groups. The g7920indel32bp polymorphism in the Calpain 10 gene can be considered as a risk factor for diabetes mellitus type 1.

SCIENTIFIC PRESENTATIONS AND PUBLICATIONS:

- “Genetic factors related to predisposition for development of gestational diabetes during the pregnancy” Msc. Thesis Sofia 2010

Contract Nr.46/2009 High resolution screening for imbalanced genomic aberrations in children with congenital malformations

LEADING SCIENTIST: Prof. Draga Ivanova Toncheva, MD, DSc

RESEARCH TEAM:

- Assist. Prof. Savina Petrova Hadjidekova, MD, Dept. of Medical Genetics
- Assist. Prof. Ivanka Istalianova Dimova, MD, PhD, Dept. of Medical Genetics
- Assist. Prof. Daniela Mircheva Avdjieva, MD, Section of Clinical Genetics, Clinic of Endocrinology, Diabetes and Genetics, University Pediatrics Hospital “Queen Evdokia”
- Blaga Borisova Rukova, molecular biologist, Dept. of Medical Genetics
- Desislava Valentinova Nesheva, molecular biologist, Dept. of Medical Genetics

ORGANIZATION UNIT: Faculty of Medicine, Dept. of Medical Genetics

RESULTS (abstract):

Ten patients with malformative syndromes of unclear etiology were selected for high-resolution array-CGH genome screening. We have used genomic array CytoChip (BlueGnome, Cambridge, UK), covering the entire genome at a median 565Kb, a resolution optimized to detect pathogenic imbalances while minimizing polymorphisms. A second method - FISH with BAC clone – was performed on interphase and metaphase from cultured lymphocytes for accurate confirmation of CytoChip result. Molecular karyotyping provides etiological diagnosis in 4 malformative patients with rare chromosomal diseases. In the first case 4q monosomy was combined with partial trisomy 6q. The second patients showed pure 17q duplication - dup(17)(q24.2q25.1). In the third case we found a 9.288Mb deletion of (6)(q25.3q27) locus and in the last patient we established 3.88Mb duplication encompassing (1)(p36.32p36.23) region. In 40% the aberrations were considered causal to the phenotype. Some of these defects could only be detected by microarray assays, stressing once again the power of this tool in detecting cryptic rearrangements. This research demonstrates how valuable the microarray analysis is for studying patients with nonspecific clinical findings and illustrates the ability of this methodology to interrogate many regions in one experiment.

SCIENTIFIC PRESENTATIONS AND PUBLICATIONS:

- Hadjidekova S, Avdjieva-Tzavella D, Dimova I, Rukova B, Nesheva D, Tincheva R, Toncheva D. Molecular karyotyping provides etiological diagnosis in two malformative patients with blurred chromosomal aberrations. *Article is being prepared for publication.*
- Hadjidekova S, Avdjieva-Tzavella D, Dimova I, Rukova B, Nesheva D, Tincheva R, Toncheva D. High-resolution molecular karyotyping in 20 bulgarian patients

with unclear malformative syndromes and/or developmental delay. *Article is being prepared for publication.*

- Hadjidekova S, Avdjieva-Tzavella D, Dimova I, Rukova B, Nesheva D, Tincheva R, Toncheva D. (2010) Molecular karyotyping provides etiological diagnosis in two malformative patients with blurred chromosomal aberrations. *Eur J Hum Genet* 18(Supplement 1), pp.70, P02.051
European Human Genetics Conference 2010, June 12-15, 2010, Gothenburg, Sweden

Contract Nr.16/2009 Analysis of the Carbohydrate Metabolism of Women with High Diabetes Risk

LEADING SCIENTIST: Prof. K. Tzatchev, MD, PhD

RESEARCH TEAM:

- Katya Todorova, MD
- Mariana Genova, MD

ORGANIZATION UNIT: Dept. of Clinical Laboratory and Clinical Immunology

RESULTS (abstract):

Gestational Diabetes Mellitus (GDM) is defined as glucose intolerance that is first recognized during pregnancy in various degrees both at the beginning or during the pregnancy. Comparatively prospective research of the type case/control monitoring the changes in carbohydrate metabolism of healthy pregnant women and those who suffer from GDM. During the study 87 women have been involved inclusive in this number – 75 who were pregnant and 12 women who had already delivered their babies having suffered from GDM. In the process of OGTT with 75 glucose have been determined levels of plasma glucose, immune reactive insulin (IRI), proinsulin and leptin upon 0 and 60 minutes. There is a positive correlation with the women who suffer from GDM between IRI at 0 and 60 min.($r=0,305$; $P=0,001$), between insulin and leptin at 0 min($r=0,65$), IRI and leptin at 60 min ($r=0,65$); $P=0,001$), between IRI and proinsulin at 0 and 60 min ($r=0,7$; $P=0,001$), correlation between HOMA IR and HOMA B ($r=0,569$). Women with GDM have already got β -cell dysfunction. Part of them have relations with T13D. After delivered women with GDM have IRI at decreased levels but it does not disappear. Thus it is possible that β - functioning to become normally despite the already existing β -cell defect.

results	I st . Group- n ₁ =7 normal OGTT	II nd group- n ₂ =56 -impaired OGTT	III-rd group- n ₃ =13 with GDM	IV-th group- n ₄ =11-6 weeks post partum
IRI -0'	6.33	10.93	16.52	7.27
IRI-60'	28.76	65.59	53.90	42.36
Leptin - 0'	1.81	8.19	7.23	6.23
Leptin-60'	3.04	8.88	5.46	10.23
Proinsulin -0'	3.07	3.04	6.68	5.85
Proinsulin-60'	17.93	12.61	23.95	20.41

SCIENTIFIC PRESENTATIONS AND PUBLICATIONS:

- Genova MP, K Todorova, K Tzatchev. Level of leptin in pregnant women with risk for diabetes. 18th meeting of balkan clinical laboratory federation, Тирана – Албания 22-25.09.2010
- Todorova K, M Genova, K Tzatchev et al. Analysis of the Carbohydrate Metabolism of Women with High Diabetes Risk. Vth National Congress of Bulgarian Diabetes Association, 16- 18.05.2010, Varna

Contract Nr.27/2009 Sequence Analysis of the X-linked genes: *NLGN4* and *NLGN3* and *MECP2* in Children with Autism

LEADING SCIENTIST: Assist. Prof. Daniela Mircheva Avdjieva-Tzavella

RESEARCH TEAM:

- Assist. Prof. Albena Parvanova Todorova, PhD, Dept. of Medical Chemistry and Biochemistry, Faculty of Medicine
- Prof. Radka Stefanova Tincheva, MD, Dept. of Pediatrics, University Pediatrics Hospital

ORGANIZATION UNIT: Dept. of Pediatrics, University Pediatrics Hospital, Clinic of Endocrinology, diabetes and genetics, Sofia

RESULTS (abstract):

Many studies have supported a genetic aetiology for autism. Neuroligins are cell-adhesion molecules located at the postsynaptic side of the synapse. Mutations in two X-linked neuroligin genes, *NLGN3* and *NLGN4*, have recently been implicated in pathogenesis of autism. In order to confirm these causative mutations in our autistic population and to determine their frequency we screened 18 individuals affected with autism. Additionally we investigated 2 children with autism for mutations in *MECP2* gene. We identified one patient with a point mutation in *NLGN4* gene (c.2360 C > T) that substituted a Met for Thr 787 and three patients with identical polymorphisms in the same gene: c.933C>T, p.(Thr311Thr) in combination with c.[1777C>T+1779C>G, p.(Leu593Leu)]. We found no mutations in *NLGN3* and *MECP2* genes. These results indicate that mutations in these genes are responsible for at most a small fraction of autism cases. In ongoing project was introduced DNA method for molecular diagnostics of autism. The introduced diagnostic method permits a precise diagnostics of autistic patients and their families, which allows an adequate genetic counselling, prophylaxis and prenatal diagnostics of the disease.

SCIENTIFIC PRESENTATIONS AND PUBLICATIONS:

- Avdjieva-Tzavella D et al. Analysis of the genes encoding neuroligins *NLGN3* and *NLGN4* in Bulgarian patients with autism. Prepared for submitting for publication

Contract Nr.28/2009 High Resolution Screening for Genomic Imbalances in Children with Autism Spectrum Disorders

LEADING SCIENTIST: Prof. Radka Stefanova Tincheva, MD, PhD

RESEARCH TEAM:

- Assist. Prof. Daniela Mircheva Avdjieva-Tzavella, MD, Dept. of Pediatrics, University Pediatrics Hospital, Clinic of Endocrinology, diabetes and genetics

- Assist. Prof. Savina Petrova Hadjidekova, MD, Dept. of Medical Genetics,
- Assist. Prof. Ivanka Istalianova Dimova, MD, Dept. of Medical Genetics
- Blaga Borisova Rukova, biologist, Dept. of Medical Genetics
- Desislava Valentinova Nesheva, biologist, Dept. of Medical Genetics
- Prof. Draga Ivanova Toncheva, MD, PhD, DSc, Dept. of Medical Genetics

ORGANIZATION UNIT: Dept. of Pediatrics, University Pediatrics Hospital, Clinic of Endocrinology, diabetes and genetics, MU – Sofia

RESULTS (abstract):

Autism is a complex behaviorally-defined disorder of the immature brain, which is characterised by a symptomatic triad associated with qualitative changes in social interactions, defect in communication abilities, and repetitive and stereotyped interests and activities. Ten patients with idiopathic autism were selected for high-resolution array-CGH screening for genomic imbalances. We have used genomic array CytoChip (BlueGnome, Cambridge, UK), covering the entire genome at a median 565Kb, a resolution optimized to detect pathogenic imbalances while minimizing polymorphisms. A second method - FISH with BAC clone – was performed on interphase and metaphase from cultured lymphocytes for accurate confirmation of CytoChip result. Array-CGH revealed chromosome micro imbalances in three patients from the study group. In the first case a cryptic amplification of 7p12.3 region was found in seven years old girl with autism and dysmorphic features. FISH experiment with BAC clone confirms the CytoChip result. The second case showed amplification of 17q11.2 region spanning 641,2 kbp and in the last patient we found deletion of 8p23.1 region spanning 382,7 kbp. These results clearly show that array comparative genomic hybridisation should be considered to be an essential aspect of the genetic analysis of patients with syndromic autism.

SCIENTIFIC PRESENTATIONS AND PUBLICATIONS:

- D Avdjieva- Tzavella, S Hadjidekova, B Rukova, Nesheva, E Simeonov, R Tincheva, D Toncheva. Microarray based comparative genomic hybridisation detects submicroscopic chromosomal duplications in patients with autism and dysmorphic features.
Prepared for submitting for publication.
- D Avdjieva-Tzavella et al. Detection of genomic imbalances by arrayCGH in two children with syndromic autism. European Human Genetics Conference 2010, Gothenburg, Sweden, June 12 - 15, 2010., European Journal of Human Genetics, Volume 18, Supplement 1, June 2010., p.63, P02.024

Contract Nr.4/2009 Profile of salivary cortisol and assessment of the oral risk medium of children with different diseases and conditions, affecting the hormone levels (stress, diabetes, obesity, etc.)

LEADING SCIENTIST: Assoc. Prof. Maya Rasheva Rashkova, PhD, Dept. of Pediatric Dentistry,

RESEARCH TEAM:

- Prof. Milena Dimitrova Peneva, MD, PhD, Dept. of Pediatric Dentistry
- Assoc. Prof. Kalinka Koprivarova, PhD, Dept. of Pediatric medicine
- Assist. Prof. Nina Toneva, Dept. of Pediatric Dentistry

ORGANIZATION UNIT: Dept. of Pediatric Dentistry, Faculty of Dental Medicine

RESULTS (abstract):

The importance of cortisol in human body is defined by its participation in the homeostasis of the most complex hormonal system - hypothalamic-pituitary-adrenal axis - HPA which is of great importance to the immune system control and metabolism and is also a key factor for the brain-body connection. All these cortisol influenced mechanisms in the body processes are closely related to homeostasis in the oral medium. The purpose of this study is to examine salivary cortisol as part of the assessment of the oral risk medium of children with different diseases and conditions affecting the hormone levels (stress, diabetes, obesity, etc.). The study was conducted in several directions. In order to examine the dynamics of salivary cortisol under psychological stress, 71 children with different degrees of anxiety and other 30 children in stress situations were studied. The psychophysical condition was estimated with the help of psychological tests for anxiety and somatization. A comparison study and analyses of the oral environment was done, SIgA and salivary cortisol levels among children with diabetes and obesity were compared to a group of healthy children (133 children).

ELISA methods for assessment of salivary cortisol, SIgA and "Saliva Check"- GC - saliva assessment test were used. The oral status was also evaluated by using different indexes (DMF-T, PSR, PBI). Saliva is an easily accessible body environment for non-invasive cortisol study. Combined with appropriate psychological anxiety tests, the quantities of salivary cortisol can be used as a marker of the stress impact on the human body. The cortisol in saliva of healthy children with high and low anxiety is within the normal limits ($0,107 \pm 0,551$ pg/dl). A tendency for higher values for children with high anxiety is observed. In stress situations the level rises, and normalizes in a relaxed environment. Through the influence on the carbohydrate and fat metabolism in the organism in combination with the dynamic cortisol changes in stress situations, this hormone indirectly affects the oral environment with all subsequent consequences (high cumulation of patches, high kariesogenic situation in the mouth, etc.). The easy non-invasive method for cortisol evaluation in saliva allows continuous hormone control of children at risk (with chronic stress, diabetes obesity, etc.).

SCIENTIFIC PUBLICATIONS AND PRESENTATIONS:

- Rashkova M, P Kalchev, R Emilova, L Ribagin, Tz Doganova, I Stoeva. Cortisol in saliva – a marker for increased anxiety in children. Journal of IMAB-Annual (Online), 2010, 16, 2, 3-26.
- Rashkova M, N Toneva, P Kalchev, R Emilova, L Ribagin, S Targova, I Stoeva. Cortisol in saliva, a marker for situational anxiety investigated with test "State-Trait Anxiety Inventory" (STAI) of Spielberger. Problems in dentistry XXXVI, 2010, Part II (in press);
- Rashkova M, N Toneva, S Targova, K Koprivarova, M. Konstantinova, Yu Staykova. Study of cortisol in saliva and oral medium assessment in children with diabetes. Problems in dentistry, XXXVI, 2010, Part II (in press).
- Rashkova M, P Kalchev, R Emilova, L Ribagin, Tz Doganova, I Stoeva. Cortisol in saliva – a marker for increased anxiety in children. (oral presentation) 20th Jubilee Assembly of IMAB, 6-9 May, 2010, Varna, Bulgaria

Contract Nr.41/2009 Exhaled nitric oxide (NO) among children with bronchial asthma**LEADING SCIENTIST:** Rada Markova Markova, MD**RESEARCH TEAM:**

- Prof. Penka Perenovska, MD, PhD

ORGANIZATION UNIT: MU–Sofia, UH “Alexandrovska”, Dept. of Pediatrics**RESULTS (abstract):**

In the clinical investigation 126 children with an exacerbation of bronchial asthma were included. For all of the asthmatics the exhaled nitric oxide (FeNO) was evaluated in combination with other clinical, laboratory and functional parameters. All patients were distributed according to the severity of asthma attack, the systemic corticosteroid application, presence or absence of family history, allergic rhinosinuitis, according patient’s sex and age, duration of bronchial asthma and asthma – control medication. All received data was documented in a patient card and was evaluated via statistical program SPSS. For the first time in Bulgaria a systemic analysis of the FeNO values among asthmatic children was performed and the results were compared with healthy controls (10 children) and patients with cystic fibrosis (15 children). All the received data was analyzed: among asthmatics an increased values of FeNO were detected and some correlations were found regarding patient’s age, asthma duration, asthma-control medication and some other markers of the allergic inflammation. For all asthmatics some serological and functional tests were performed.

Contract Nr.59/2009 Spinocellular carcinoma of the larynx and hypopharynx. Genetic defects associated with carcinogenesis and biological behaviour of the tumor**LEADING SCIENTIST:** Assoc. Prof. Ivan Iordanov Chalakov, MD, PhD, UMBAL „Tsaritsa Yoanna - ISUL”**RESEARCH TEAM:**

- Prof., Kunev, Kuncho Velez, MD, PhD, UMBAL „Tsaritsa Yoanna - ISUL”
- Stanislav Hristov Jordanov, MD, PhD student, UMBAL „Tsaritsa Yoanna - ISUL”
- Radka Petrova Kaneva, Assist. Prof., PhD, MMC
- Rумыана Иванова Додова, PhD student, MMC
- Ivan Nikolov Terziev, Assist. Prof., MD, UMBAL „Tsaritsa Yoanna - ISUL”

ORGANIZATION UNIT: UH„Tsaritsa Yoanna - ISUL”, Dept. of ENT**RESULTS (abstract):**

According to the result of our research, the inactivation of tumor suppressor genes in the process of carcinogenesis is realized not only through genetic mechanisms as deletions and point mutations, but also through genetic promoter hypermethylation. The loss of genetic expression due to transcription silencing of selected genes plays a pivotal role in the initiation and progression of sporadic tumors, including cancer of larynx and hypopharynx. In the present research participate 49 patients with clinically and histologically proven laryngeal/hypopharyngeal tumor. Promoter hypermethylation of CDKN2A was found in 20 out of 49 patients, mostly in patients with initial stage of the disease (T1-T2), clinical stage I-II, which is in keeping with published scientific data. Moreover, hypermethylated CDKN2A

was not found in nonsmoking patients. The given results are in accordance with the published data and led us to the conclusion that hypermethylation of the aforementioned gene is possibly due to carcinogens detected in cigarette smoke. Promoter hypermethylation of MLH1 was found in 34 out of 49 observed patients (69,4%). Our results about promoter hypermethylation of MLH1 significantly surpass the results cited in other scientific publications (23-47%). Correlation was detected between full promoter hypermethylation of MLH1 and heavy habitual smoking and drinking - more than 40 cigarettes a day and alcohol more than 500ml daily ($p=0.04$). These results confirm that carcinogen substances found in cigarette smoke and alcohol damage the cell repair system. Our team did not detect an association between promoter hypermethylation of MLH1 and the following: T-stage of the tumor, presence of lymph node metastases and clinical stage of the disease, which is in accordance with data published in previous researches.

Conclusions:

- CDKN2A, MLH1 and MGMT genes are frequent targets of methylation in laryngeal carcinoma.
- With advancing age promoter hypermethylation increases too and affects more genes. CDKN2A gene takes part in the initial stages of laryngeal carcinogenesis. MLH1 gene probably plays crucial role in development of laryngeal carcinoma in Bulgarian population. Promoter hypermethylation of MGMT gene is typically seen in adult patients with laryngeal carcinoma.
- Methylation-specific PCR represents an effective and highly sensitive method for detecting promoter hypermethylation in important tumor suppressor genes as with laryngeal/hypopharyngeal carcinoma.

SCIENTIFIC PRESENTATIONS AND PUBLICATIONS:

- Stancheva G, Goranova T, Jordanov S, Mitkova A, Chalakov I, Poptodorov G, Kaneva R, Mitev V, Gabrovsky N, Kunev K. "Promoter hypermethylation in Bulgarian patients with glial and laryngeal cancer", 21st Meeting of EACR, 26-29 June 2010, Oslo, Norway
- Master thesis – Reni Stoiova Cveova – SU "St. Kliment Ohridski" Sofia, Biological Faculty, Genetic Dept./ Molecular Medicine Centre, MU - Sofia, 2 Zdrave str, Sofia – 1431 / title: Promotor hypermethylation of the CDKN2A, MLH1, and MGMT genes in patients with laryngeal cancer.

Contract Nr.1/2009 Diagnostic value of cardiac and kidney biomarkers for progression and gravity of cardiac and kidney dysfunction during cardio-renal syndrome. Echocardiography assessment and comparison with the results

LEADING SCIENTIST: Prof. Assen Rachev Goudev, MD, PhD

RESEARCH TEAM:

- Milen Predovski, MD, UH "Tsarirsa Yoanna – ISUL", Dept. of Cardiology
- Vasil Vasilev, MD, UH "Tsarirsa Yoanna – ISUL", Dept. of Nephrology
- Assist. Prof. Naydenka Zlatareva, MD, PhD, UH "Tsarirsa Yoanna – ISUL", Dept. of Cardiology
- Elena Kinova, MD, PhD, UH "Tsarirsa Yoanna – ISUL", Dept. of Cardiology

- Ilyan Bahchedjiev, MD, UH “Tsarirsa Yoanna – ISUL”, Dept. of Cardiology
- Bojidar Krastev Krastev, MD, UH “Tsarirsa Yoanna – ISUL”, Dept. of Cardiology

ORGANIZATION UNIT: UH “Tsarirsa Yoanna – ISUL”, Dept. of Cardiology

RESULTS (abstract):

The term ‘cardiorenal syndrome’ (CRS) has increasingly been used in recent years without well-accepted definition. The CRS can generally be defined as a pathophysiological disorder of the heart and kidneys whereby acute or chronic dysfunction in one organ may induce acute or chronic dysfunction in the other organ. Type I CRS reflects an abrupt worsening of cardiac function (e.g. acute cardiogenic shock or decompensated congestive heart failure) leading to acute kidney injury. Early detection of developing cardiac and kidney dysfunction by assessment of biomarkers - NGAL, Cystatin C, Тропонин I, BNP in patients with CRS or patients with risk factors for CRS and comparing of the results with echocardiographic parameters. Till now we have included sixty patients in the study. Clinical assessment and conventional and PW-Tissue Doppler imaging echocardiography was performed. Peak systolic, early diastolic and late diastolic velocities at the medial mitral annulus (Sm, E'm and A'm) and lateral mitral annulus (Sl, E'l and A'l), TAPSE, EF% were registered. The biomarkers - NGAL, Cystatin C, Тропонин I, BNP were measured. During follow-up the EF% was between 30% and 55%. Levels of biomarkers are as follow as: NT - BNP from 0.1 to 2195.09 pg/ml; Troponin I from 0.00 to 114.69 ng/ml; Lipocalin-2/NGAL from 0.5 to 25.4 ng/ml; Cystatin C from 0.05 to 2.54 mg/l. The other laboratory, clinical and echocardiographic parameters are still on research. We expect to include in the study about 20 patients more. Changes in LV diastolic function were detected in patients with preserved ejection fraction. Assessment of cardiac and kidney biomarkers is advisable for early detection of organ dysfunction during CRS.

Contract Nr.56/2009 Comparative analysis of protective effect of “vented fibrillating heart”, compared to conventional myocardial protection in cardiac surgery

LEADING SCIENTIST: Asoc. Prof. Dimitar Petkov, MD, PhD

RESEARCH TEAM:

- Prof. Gencho Nachev, MD, PhD, DSc
- Antoaneta Dimitrova
- Vassil Papantchev, MD

ORGANIZATION UNIT: Dept. of Cardiac Surgery, UH “St. Ekaterina”

RESULTS (abstract):

Forty patients with ischemic hear disease without statistical significant difference in demographical data, who DID NOT meet the exclusion criteria (*other heart disease; Ejection fraction < 35%; Age under 18 years; refusal from operation; renal failure; severe COPD; liver failure; emergency operation; lack of cooperation or understanding from the patient*) were enrolled in the study. The patients underwent conventional CABG procedure with CPB and were randomized according to method of myocardial protection used in to 3 groups as follows – group 1 (control 1, 10 pts) cristaloid cardioplegia, group 2 (control 2, 10 pts) blood cardioplegia; group 3 VFH (experimental group, 20 pts). In the postoperative period 6 markers for myocardial damage were examined: troponin T, H-FABP, CPK MB,

ALAT, ASAT, lactat. Markers were examined as follows: after initiation of CPB and before aortic cross clamp / starting the fibrillator (To), after removing of aortic cross clamp / defibrillation (T1), 3 minutes latter (T2), after admission in ICU (T3); on 6th postoperative hour (T4). Following parameters were also followed: ECG, clinical signs of heart failure, echoCG, introp used, IABP. During the work on this project it was found that cristaloid cardioplegic solution offers worst myocardial compared to blood cardioplegia na vented fibrillating heart in patients requiring coronary revascularization. In patients, protected with cristaloid cardioplegia the enzyme emissions were greater and the frequency of low cardiac output syndrome, need of inotropes and implantation of IABP was greater ($p < 0.05$).

Contract Nr.38/2009 Introducing of new imaging method of multimodal diagnostic in patients with urolithiasis

LEADING SCIENTIST: Irena Dimitrova Kostadinova, MD, PhD

RESEARCH TEAM:

- Toshko Zlatev Petrov, PhD, Faculty of Medicine, UH“Aleksandrovska”, Clinical centre of nuclear medicine and radiotherapy, Clinic of nuclear medicine.
- Valeriya Hristova Hadzhiyska, Clinical centre of nuclear medicine and radiotherapy, UH“Aleksandrovska”, Clinic of nuclear medicine.
- Vasil Geprgiev Hadjidekov, PhD, Clinic of imaging diagnostic
- Ivelina Milcheva Choneva, Clinic of imaging diagnostic

ORGANIZATION UNIT: UH “Aleksandrovska”, Clinic of Nuclear Medicine

RESULTS (abstract):

A new multimodality imaging method for diagnosis of urolithiasis was introduced for the first time in our country. The method was applied on 30 patients. By using the combined method (DRS - SPECT/CT), urolithiasis and its complications was found in 24 (80%) patients and in 36 (60%) kidneys. With the low dose CT were detected 42 concernments, 30 of them in the kidney and 13 in the ureter. After performing DRS, a different degree of impaired drainage was determined in 25 (42%) of the investigated kidneys. Secondary sings of obstruction on CT were found in 15 (25%) of the kidneys. The diuretic test showed: obstructive nephropathy in 15 of the kidneys (25%), non-obstructive nephropathy - in 11(18%), and intermediate reaction – in 8 (13%) of the kidneys. Our first experience in appliance of SPECT/CT shows that this method provides complex diagnosis of urolithiasis with not only functional but morphological information by using low dose CT technique for imaging of the renal structures and accurate localization of the concrements. We could conclude that the new method shortens the diagnostic process in patients with suspected urolithiasis by performing single complex study.

Contract Nr.29/2009 Macroprolactinemia: clinical relevance, diagnostic and therapeutic approach

LEADING SCIENTIST: Assist. Prof. Atanaska Petrova Elenkova, USHATE “Acad. Iv. Pentchev”

RESEARCH TEAM:

- Assist. Prof. Mariya Kostadinova Yaneva, MD, PhD, USHATE “Acad. Iv. Pentchev”, Clinic of Pituitary, Adrenal and Gonadal Diseases
- Assoc. Prof. Nikolai Stefanov Genov, USHATE “Acad. Iv. Pentchev”, Clinic of Pituitary, Adrenal and Gonadal Diseases
- Assoc. Prof. Georgi Georgiev Kirilov, PhD, USHATE “Acad. Iv. Pentchev”, Radioimmunological laboratory
- Assoc. Prof. Zdravka Pentcheva Abadzhieva, USHATE “Acad. Iv. Pentchev”, Radioimmunological laboratory

ORGANIZATION UNIT: USHATE USHATE “Acad. Iv. Pentchev”

RESULTS (abstract):

The prevalence of macroprolactinemia among newly diagnosed prolactinoma patients, detected by PEG-precipitation test was 2.7% and did not differ significantly from the prevalence in age- and sex-matched healthy subjects (5%). Statistically higher prevalence of macroprolactinemia among normoprolactinemic patients can be explained by the inverted ratio of monomeric to high-molecular prolactin isoforms due to their different answer to the treatment with dopamine agonists. Significant dependence of serum monomeric form and macriprolactin levels on menstrual cycle and ovarian folliculogenesis was found not only in subjects with true hyperprolactinemia but also in macroprolactinemic patients. In a few cases, the presence of typical hyperprolactinemia-related clinical symptoms and their disappearance after treatment with dopamine agonists suggests biological activity of macroprolactin comparable with this of the monomeric prolactin isoform. Decrease of macroprolactin levels after treatment with dopamine agonists suggests tumoral origin of the high-molecular prolactin isoform in these rare cases. Conclusion: Although macroprolactinemia is considered to be a benign condition, pituitary imaging, dopamine agonist treatment, and prolonged follow-up may be necessary in certain cases. An individualized approach to the management of patients with macroprolactinemia should be applied.

Contract Nr.19/2009 Clinical, molecular-virological and cerological study of Crimean-Congo haemorrhagic fever (CCHF) in Bulgaria and evaluation of its atypical forms

LEADING SCIENTIST: Assist. Prof. Lyubena Georgieva Andonova

RESEARCH TEAM:

- Assoc. Prof. Iva Christova, PhD, NCIPB
- Dr. Nikolay Kalvatchev, NCIPB
- Prof. Tatiana Tserveniakova, PhD, Hospital of Infectious Diseases “Prof. Ivan Kirov ”,
- Assos. Prof. Maida Tiholova, PhD, Hospital of Infectious Diseases “Prof. Ivan Kirov ”

ORGANIZATION UNIT: Dept. of Infectious Diseases, Hospital of Infectious Diseases “Prof. Ivan Kirov”, Sofia.

RESULTS (abstract):

Crimean-Congo hemorrhagic fever (CCHF) is a viral disease, often severe and sometimes ending with lethality. The disease is ddescribed in about 30 countries, including Bulgaria. Rapid and accurate diagnostic algorithm in suspected patients is essential for a

proper treatment of infection, favorable outcome and prevention of its spread. Molecular techniques such as Polymerase Chain Reaction (PCR) and its modifications Conventional and Nested RT-PCR were applied using our systems for the diagnosis of 10 patients with a history and status suspected for this infection. Specific viral RNA was successfully amplified from one patient. Parallel to the virological examinations were performed serological tests for detection of specific IgM and IgG antibodies against the virus of CCHF by standart ELISA kit. Serology showed a total of 4 positive reactions to IgG antibodies and 26 negative reactions to IgM and IgG antibodies. Additional tests were done revealing 6 patients vaccinated and re-vaccinated against CCHF and one patient recovered the disease. Molecular techniques used in this study proved to be rapid, specific and sensitive, suitable for early detection of patients suspected for CCHF. Introducing the immunosorbent test for routine diagnostics will contribute to more accurate results. According to us this study confirms the advantage of ELISA against CFA to prove specific antibodies against CCHF. It is done an alternative suggestion for improving the differential diagnostic algorithm in patients suspected be infected with the virus of CCHF.

SCIENTIFIC PRESENTATIONS AND PUBLICATIONS:

- Christova I, Di Caro A, Papa A, Castilletti C, Andonova L, Kalvatchev N, et al. Crimean-Congo haemorrhagic fever, Southwestern Bulgaria Emer. Infect. Dis. 2009, Vol.15, No. 6, June <http://www.cdc.gov/eid/content/15/6/983.htm>
- Kalvatchev N, Andonova L, Baev M, Christova I, Tiholova M, Tcherveniakova T. Case of Crimean-Congo haemorrhagic fever confirmed by real-time RT-PCR and nested RT-PCR Meditsinski pregled 45, 2009, № 4, 87-91. In Bulgarian
- Maltezu C, Andonova L, Andraghetti R, Bouloy M, Ergonul O, Jongejan F, et al. Crimean-Congo hemorrhagic fever in Europe: current situation calls for preparedness. EuroSurveill.2010;15(10):pii=19504.
- Kalvatchev N, Christova I, Pishmisheva M, Marinova M, Jeliakova S, Andonova L. Immunodiagnostic possibilities of CFA and ELISA methods for detection of antibodies against Crimean-Congo haemorrhagic fever virus in human serum Infectology 2010, №2. In Bulgarian In press
- Kalvatchev N, Christova I, Pishmisheva M, Marinova M, Jeliakova S, Andonova L. Diagnostic capacity of CFA and ELISA methods for detection of antibodies against Crimean-Congo haemorrhagic fever virus in patients serum Problems of Infect. and Paras. Dis., In press
- N Kalvatchev, L Andonova, M Pishmisheva, M Marinova, S Jeliakova, I Christova *SEROLOGICAL STUDY AND ANALYSIS OF CREMIAN-CONGO HAEMORRHAGIC FEVER IN BULGARIAN PATIENTS* Этиологические, эпидемиологические и клинические аспекты инфекционных болезней, 15-17 Сентябрь 2010, г. Иркутск, Россия.

Contract Nr.35/2009 Comparative study for the detection of *Chlamydia trachomatis* among sexually active men applying PCR and using urethral swab and first voided urine samples

LEADING SCIENTIST: Vessela Vaskova Raykova

RESEARCH TEAM: Daniel Valentinov Jordanov

ORGANIZATION UNIT: Dept. of Medical Microbiology, Faculty of Medicine

RESULTS (abstract):

The aim of this study was to establish the prevalence of *Chlamydia trachomatis* among sexually active men applying PCR and using urethral swab and first voided urine samples as one of the most frequent causative agents of sexually transmitted diseases and reason for the development of prostatitis, epididimitis and infertility. Using different primer sets and PCR programs *C. trachomatis* was detected in 2 clinical samples – in 2 first voided urines and in 2 urethral swabs. By applying the cell culture method and subsequently immunofluorescence with monoclonal antibody MaB 202D7 *C. trachomatis* was established in one urethral swab. This method is not suitable for the detection of the microorganism in urine samples so the urine samples from our participants were not tested with this methodology. We have found low prevalence of the uro-genital chlamydial infection among the studied samples from healthy sexually active men and such with complains – 2,8%. 2,79% was the prevalence of the infection among the patients with signs of prostatitis. Higher was the prevalence of the infection among the patients with sterility problems – 4%. Our results are close to those received from other research groups from the Balkans and our country.

SCIENTIFIC PRESENTATIONS AND PUBLICATIONS:

- Ouzounova-Raykova V, D Jordanov, I Mitov. (2010) The genital chlamydial infection among the men population – one study of the Dept. of Medical Microbiology, MU - Sofia. 8th congress of BAS, 22-25 april, 2010, Plovdiv, Bulgaria.

Contract Nr.40/2009 Noroviral infection in Bulgaria – clinical and molecular-biological study

LEADING SCIENTIST: Maida Mihailova Mitova Tiholova MD, PhD

RESEARCH TEAM:

- Neli Stoianova Korsun MD, PhD
- Rossitsa Igor Tchipeva MD
- Toma Borisov Tomov MD
- Zornitsa Valentinova Mladenova, biologist
- Nadia Petrova Naidenova MD

ORGANIZATION UNIT: Hospital of Infectious and Parasitic Diseases

RESULTS (abstract):

Infectious gastroenteritis is the most common infectious diseases worldwide. Noroviruses are the most common etiologic agents of outbreaks of acute gastroenteritis in developing as well as developed countries. The aim of the present prospective clinical and molecular – genetic study is to analyse the distribution of norovirus infections among hospitalized patients, that meet the clinic – epidemiological and clinical – laboratory criteria for acute viral gastroenteritis, proved negative for bacterial diarrhea. Two hundred and two patients from different ages and regions of the country (Sofia, Plovdiv, Pernik, Stara Zagora) were followed up in the period 2009 – 2010. All the stool samples were tested with RT – PCR for rotaviruses and noroviruses. 26 (13%) of the samples were positive for noroviruses and 129 (64%) – for rotaviruses. The total number of etiologically proved gastroenteritis is 155 or 77%. This high number demonstrates the significance of the application of molecular –

genetic methods in cases of viral gastroenteritis. The results of the genotype examination revealed that group GII is the most common pathogen, which is the globally most distributed group. No significant differences were found in distribution in groups, concerning clinical differences: body temperature, intensity of vomiting and diarrhea. Such was observed only for duration of illness.

Contract Nr.45/2010 Cone beam computed tomography in the measurement of bone loss in periodontitis and periodontal regeneration assessment

LEADING SCIENTIST: Assoc. Prof. Christina Lazarova Popova, PhD

RESEARCH TEAM:

- Assist. Prof. Denislav Kosyov Emilov, Dept. of Periodontology
- Assist. Prof. Kamen Georgiev Kotsilkov, Dept. of Periodontology
- Assist. Prof. Dimitar Todorov Yovtchev, Dept. of Imaging and Oral diagnostic

ORGANIZATION UNIT: Faculty of Dental Medicine, MU – Sofia

RESULTS (abstract):

This study showed no statistically significant differences in the registration of the depth of bone defects compared with intraoperative measurements and statistical significance of measurements of computed tomography compared with intraoperative measurements for the same parameter. Data obtained by us show statistical reliability of measurements of the bite-wing X-rays compared with intraoperative measurements on parameters of bone loss. There are no reliable statistics on the angle of infraosseous defects in comparison with measurements on the two radiographic methods. These results correspond with the aim to compare parameters of bone defects from the bite-wing and computed tomography in accordance to intraoperative measurements. From all registered periodontal bone defects 63 (49.7%) were undergoing regenerative periodontal therapy. These bone defects were compared using the parameters reduction of bone loss / bone fill by considering bite-wing and CBCT. Registration of the results of regenerative periodontal therapy in patients investigated with both radiographic methods showed similar values of gain of bone fill. The results of filling defects located vestibular and lingual is likely to be reported only by CBCT.

SCIENTIFIC PRESENTATIONS AND PUBLICATIONS:

- Chr Popova, D Emilov, K Kotsilkov, D Yovchev. Diagnosis of lingual / buccal periodontal bone defects with cone-beam computed tomography. Dept. of Periodontology. Dept. of Imaging and Oral Diagnostic. Faculty of Dental Medicine, MU - Sofia - Sofia. 10th Scientific congress of BZS, 18-20 June Burgas. 2.
- D Emilov, K Kotsilkov, Chr Popova, D Yovchev. Evaluation of periodontal bone defects and furcation involvement with cone beam computed tomography. Dept. of Periodontology, Dept. of Imaging and Oral Diagnostic, Faculty of dental medicine Sofia, 20th Jubilee Annual Assembly of IMAB, 6-9 May 2010, Varna.

Contract Nr.6/2009 Apical seal of root canals using adhesive root canal sealers

LEADING SCIENTIST: Jasmina Valentinova Mironova

RESEARCH TEAM:

- Assis. Prof. Radosveta Ivanova Vasileva
- Assis. Prof. Krasimira Genova

ORGANIZATION UNIT: MU - Sofia, Faculty of Dental Medicine**RESULTS (abstract):**

To determine apical microleakage of root canals, filled with adhesive root canal sealers are used the bacterial leakage method and dye penetration method. For bacterial leakage method was used 40 extracted single-root teeth, divided into four groups: two experimental (15 canals each) and two control groups - positive control (5 canals) and negative control (5 canals). The results showed greater microleakage on the teeth filled with Gutta-percha /AH 26/. During 63 days of observation, six of canals filled with Gutta-percha showed bacterial leakage, compared with five canals obturated with Resilon. (During 63 days of observation we detect bacterial leakage at six of canals filled with Gutta-percha and at five of canals filled with Resilon). Gutta-percha have earlier microleakage (on the 6th day), compared with Resilon (on 15th day). Positive controls showed microleakage on the 15th hour. The negative controls didn't have the microleakage during the investigation. There was statistically significant difference in the leakage between Resilon(Epiphany) and Gutta-percha /AH 26. For the dye penetration method we used 20 extracted single-root teeth, divided in two groups of 10 specimens each (first with Resilon and second with Gutta-percha). Both experimental groups showed bacterial leakage without statistically significant difference between them. Results showed higher microleakage for teeth obturated with Resilon / Epiphany.

SCIENTIFIC PRESENTATIONS AND PUBLICATIONS:

- Mironova J, R Vasileva. Apical hermetization of root canals using adhesive root canal sealers 15-th BaSS Thessaloniki 22-25 April 2010, 194 – poster presentations
- Mironova J, R Vasileva. Bacterial leakage in adhesive root canal sealers 20-th Jubilee Annual Assembly of IMAB 6-9 May 2010 Bulgaria, 27 - oral presentations
- Mironova J, R Vasileva, K Genova. Bacterial leakage in adhesive root canal sealers Problems of Dental Medicine XXXVI/2010r, I-st, (in press)

Contract Nr.39/2009 Comparison study of influence of ozone in one- or two-appointment treatment of periapical lesions and oral mucosa lesions**LEADING SCIENTIST:** Prof. Angelina Ilieva Kisselova–Yaneva, MD, PhD**RESEARCH TEAM:**

- Angela Zdravkova Gusiyska, MD, Dept. of Conservative Dentistry
- Radost Velikova Velikova, MD, Dept. of Imaging Diagnostic and Oral Diagnostic
- Mariana Petrova Cekova – Yaneva, MD, Dept. of Imaging Diagnostic and Oral Diagnostic

ORGANIZATION UNIT: Faculty of Dental Medicine, MU – Sofia**RESULTS (abstract):**

Apical periodontitis is an inflammatory disorder of periradicular tissues caused by microbial infection within the root canal system of the affected tooth, in combination with periapical osteolysis. The antimicrobial effect of the ozone applied to dentistry is rarely

discussed. Ozone showed effectiveness on microbial species found in the oral cavity and in the treatment of periapical and mucosal lesions. The basic aim of this project is to achieve healing and probably bone regeneration in periapical lesions, using an additional method of root canal decontamination in clinical protocol. Our results present good healing process in periapical zone in both groups – one- or two-appointment for non-surgical root canal therapy. We recognize good radiographic healing in 3-rd month and sufficient bone restitution at 6-th month after ozone therapy. Our good clinical results were confirmed with negative microbiological and focal infection tests. Microbiological tests performed twice – at the beginning and before obturation of root canal system, through a sample of endodontic space, showed contamination in 92.9% of clinical cases. Good clinical results were confirmed with negative microbiological samples in 97.2% and focal diagnostic tests. Immunological study that we conducted was performed both before and 6 months after endodontic treatment carried out. Cytokines IL-4 and IL-10, which are the main inflammatory cytokines measured in patients with chronic periapical lesions, according to the results obtained can be used as diagnostic markers. Our positive clinical results are insufficient for definitely suggesting any possible mechanisms expanding healing processes. Advancement of scientific knowledge on the genesis, pathologic nature and clinical behavior of periapical lesion and its successful treatment in various clinical trials are being to favour non-surgical approaches in one- or two-appointments. These findings are promising for the use of ozone in endodontic treatment of periapical lesion.

SCIENTIFIC PRESENTATIONS AND PUBLICATIONS:

- Gusiyska A, A Kisselova. Clinical application of ozone therapy in endodontic practice - Part I. Problems of Dental Medicine. Vol. XXXV, 2009, book I, 61 – 71.
- Gusiyska A, A Kisselova. Clinical application of ozone therapy in endodontic practice - Part II. Problems of Dental Medicine. Vol. XXXV, 2009, book II, 31 – 41.
- Gusiyska A, A Kisselova. Clinical application of ozone therapy in teeth with periapical lesions. 19-th Annual Assembly of IMAB 7-10.05.2009, Varna-Bulgaria/ Oral presentation - Abstract book-11/.
- Gusiyska A, A Kisselova. Ozone therapy in endodontic treatment of chronic apical periodontitis
10th Biennial Congress of EAOM and the World Workshop, Central Hall Westminster, London - 21th to 25th September 2010. /Reference code - Angelina Kisselova 28May1931/.

Contract Nr.5/2009 Apical extrusion of debris, irrigant and bacteria in various techniques for handling of infected root canals and comparative analysis of the treated root surface by CBCT (Cone Beam Computer Tomography)

LEADING SCIENTIST: Assist. Prof. Elka Nikolaeva Radeva

RESEARCH TEAM:

- Assoc. Prof. Radosveta Ivanova Vasileva, PhD
- Assist. Prof. Rosen Vasilev Borisov
- Assist. Prof. Marieta Dimitrova Belcheva

ORGANIZATION UNIT: Faculty of Dental medicine

RESULTS (abstract):

The highest mean for the weight of the dry substance occurs in the case of the “step back” technique – 0.400 mg; next comes the hybrid technique – 0.343 mg; last comes the treatment of the root canal with ultrasound and endosonic files – 0.185 mg. There is a significant difference between the means for the “step back” technique and for the treatment of the root canal with ultrasound and endosonic files, as well as between the hybrid technique and the treatment of the root canal with ultrasound and endosonic files. The highest mean for the irrigant is found in relation to the “step back” technique – 0.433 mg, the hybrid technique comes next with 0.381 mg, and the treatment of the root canal with ultrasound and endosonic files comes last – 0,200 mg. There is a significant difference between the means for the “step back” and hybrid techniques and the other three techniques, as well as between the “crown down” technique and RaCe Ni-Ti files on the one hand, and the treatment of the root canal with ultrasound and endosonic files on the other. The highest mean for the time of treatment occurs in the case of the “step back” technique – 13 min, followed by the hybrid technique – 10.2 min; the “Crown down” technique and the RaCe Ni-Ti files come last – 8.3 min. There is a significant difference between the means for the “step back” technique and all the other techniques, as well as between the hybrid technique, the two “crown down” techniques and the treatment of the root canal with ultrasound and endosonic files. The comparative analysis of the results from the microbiological study in the two groups (treatment with “step back” and SS K-files vs. “Crown down” technique and Ni-Ti K3 files), shows a greater quantity of bacteria – 1.10^6 CFU/ml – coming out of the apex in the case of the treatment using the manual technique. The quantity of extruded bacteria in the machine treatment group equals 1.10^5 CFU/ml. The highest median microbial number of bacteria coming out of the root canal apexes has been observed in the manual treatment group (“step back” technique). For the first time in Bulgaria, the treated root surface has been studied using CBCT (Cone Beam Computer Tomography). The study has determined that the most even widening down the length of the root canal, following its conic shape, has been achieved by using K3 nickel-titanium files. In the case of the Ni-Ti RaCe file, an almost double widening has been observed in the vestibule-lingual direction. With the „step back” technique the resulting widening is even down the full length of the root canal, but there is an increase in the distance to the anatomical apex. With the hybrid technique, there is almost a doubling of the width of the root canal after the treatment. In the case of ultrasonic treatment, the enlargement of the upper one-third of the root canal is insufficient and the conic shape is lost; there is also an increase in the distance of the apical narrowing from the anatomical apex.

SCIENTIFIC PRESENTATIONS AND PUBLICATIONS:

- Radeva EN, RI Vassileva, MD. Belcheva. In vitro study of apically extruded bacteria after two instrumentation techniques. 15-th Congress of the Balkan Stomatological Society, Thessaloniki, Greece, 22-25 April 2010, pp.154
- Radeva EN, RI Vassileva. Comparative In vitro Study of Apically Extruded Debris and Irrigant following use Conventional and Rotaty Instrumentation Techniques. 20 th Annual Assembly of IMAB, Varna, Bulgaria, 6-9 May 2010
- Radeva EN, RI Vassileva, M. D. Belcheva. In vitro study of apically extruded bacteria through foramen apicale after two instrumentation techniques for handling root canals. J. of Dental Medicine, 93, 2010, 2 (in press)

Contract Nr.42/2009 Investigation of salivary changes and risk of dental caries in asthmatics treated with inhaled corticosteroids**LEADING SCIENTIST:** Assist. Prof. Emilia Goshova Karova**ORGANIZATION UNIT:** Faculty of Dental Medicine, MU – Sofia**RESULTS (abstract):**

Seventy patients – 30 asthmatics and 40 controls were examined clinically. The flow rate and pH of unstimulated and stimulated whole saliva, buffer capacity, salivary levels of Str. Mutans and dental status were determined. Changes in salivary and dental plaque pH after inhalation of Foster, Seretide and Symbycort were traced out. Asthmatics have a significantly lower level of hydration which persists in time. Significantly decreases the flow rate of unstimulated saliva in asthmatics but no substantial changes were observed in saliva consistency, pH of unstimulated and stimulated whole saliva, buffer capacity and salivary levels of Str. Mutans. Flow rate of stimulated whole saliva decreases but in six months grows up. Maxillary dental plaque pH is significantly lower than mandibular dental plaque pH, especially in patients receiving Seretide and Symbycort. At both visits, a considerable drop of pH levels of saliva and dental plaque were observed after the inhalation, especially on the first and fifth minute. This drop was followed by raising of the values up to 30th minute but they didn't succeed in reaching the initial levels. The patients receiving Seretide had the most substantial and prolonged changes of pH. Asthmatics have more decayed and filled teeth and higher DMFT index. The highest levels of DMFT index are determined in Seretide group, followed by those receiving Symbycort and Foster.

Contract Nr.37/2009 Creating and test of computer program for selection and arrangement of artificial teeth in frontal plane on complete dentures**LEADING SCIENTIST:** Prof. Andon Dimitrov Filtchev, MD, PhD, DSc**RESEARCH TEAM:**

- Assist. Prof. Janina Stamova Pavlova, MD, Dept. of Prosthetic Dental Medicine
- Assist. Prof. Todor Tzonkov Uzunov, MD, Dept. of Prosthetic Dental Medicine

ORGANIZATION UNIT: Faculty of Dental Medicine, MU – Sofia**RESULTS (abstract):**

The creation of convenient and easy for using computer program VirtualLab might help the dental team in the planning and the construction of total dentures.

Three-dimensional models of upper and lower teeth have been created with the software product 3d M AX for the development of the computer program. A possibility for integration in the interface of a digital full-face photograph of the patient has been provided. A database containing different versions of frontal teeth arrangement has been developed. The created software product allows the doctor in dental medicine to offer the patient the opportunity to choose artificial teeth that are of proper size, form and color. From the established variants of frontal teeth arrangement a proper one has to be chosen and adapted to the integrated digital photograph of the patient. After that a precise manipulation of every tooth in the three planes is possible. The final and approved by the patient variant is being registered and together with his personal data is being sent to the dental technician's laboratory. The computer program is a high-technology instrument that can serve to the doctor in dental medicine to achieve better treatment results. It provides direct decision support to the patient in the selection of artificial

teeth and their arrangement. It directly engages the patient in the process of aesthetic design of the prosthetic construction which leads to better satisfaction from treatment and shortening of the adaptation period. The perspicuous visual record and the possibilities for on line communication facilitate the work with dental technician's laboratory.

SCIENTIFIC PRESENTATIONS AND PUBLICATIONS:

- Uzunov TTz, J Pavlova, A Filtchev, B Apostolov. Computer program for frontal teeth arrangement in total dentures. The 15-th Congress of the BaSS 2010, Thessaloniki, Greece.22-25 April, 2010, page 250-251.

MEDICO-SOCIAL AREA**Contract Nr.10/2008 Development and application of the benchmarking method in hospital management****LEADING SCIENTIST:** Assoc. Prof. Petko Nenkov Salchev, PhD**RESEARCH TEAM:**

- Assist. Prof. Todor Georgiev Kundurdziev, DSMMHM
- Assist. Prof. Nikolai Milenov Hristov, DSMMHM
- Assist. Prof. Peshka Angelova Pesheva, DSMMHM

ORGANIZATION UNIT: Dept. of Social Medicine and Healthcare Management**RESULTS (abstract):**

The aim of the project was the development of methodology and the creation of index for comparing and assessing hospitals (Hospital Benchmark Index - HBI). A meta-analysis was conducted, on selected hospital management literature. A national inquiry using questionnaires of treatment facilities on the territory of the Republic of Bulgaria was conducted, regardless of their status or ownership. The investigation received support from the Ministry of Health and the National Health Insurance Fund (NHIF). We received data on the activities and results of hospitals for 2006, 2007 and 2008 from the NHIF. Inquiries were conducted among heads of hospital wards and clinics; physicians and nurses; patients and hospital managers. The aim of the inquiry «Organizational stability and personnel motivation» among physicians and nurses was to assess motivation and organizational stability and create a „Stability index ® of the organization (hospital)” – cumulative for the country and for each region. The aim of the inquiry in patient attitudes was to assess patients satisfaction and create a „Satisfaction index” - cumulative for the country and for each region. When developing the HBI all treatment facilities were compared in the following clusters: multi-profile hospitals, specialized hospitals, dispensaries and specialized hospitals for rehabilitation. The questionnaires and methods developed during the duration of the project are useable for expert assessments in the whole national healthcare system. As a follow-up to the project an Internet site will be established, providing opportunities for better informing the patients and hospital management teams.

Contract Nr.49/2009 Elaboration of standard nursing care plans**LEADING SCIENTIST:** Assoc. Prof. Galina Stamova Chaneva, MD**RESEARCH TEAM:**

- Assoc. Prof. Ivanka Kostova Stambolova
- Maria Ivanova Dimitrova
- Pepa Rachkova Bikova-Ivanova

ORGANIZATION UNIT: Dept. of Health care, Faculty of Public health**RESULTS (abstract):**

We had observation of 591 patients in five university hospitals in Sofia – UH “Aleksandrovska, VMA - Sofia, MBALSM “Pirogov”, MI – MVR Hospital, UH “Sv. Anna” Sofia,. Information was gathered for the basal needs of cares of the patients by a document,

including pathology of breathing, heart activity, temperature, elimination, nutrition, physical activity, hygiene, communication, as well other. The results obtained show that patients who have abnormal breathing, nutrition and physical activity are less than half. Patients who are held oxygen are 9.81% and 17.59% were smokers. Parenteral nutrition is held 4.23 percent of the surveyed patients, and 16.41% are diet. Without abnormal excretion are also surveyed about half of the patients, 10.99% of them have urethral catheter. Patients with fever were 8.46%. Limited physical activity was observed in 8.62% of patients in the hospitals surveyed. Collected information on pathology and deviations in the condition of patients allowed us to develop a standard care plans, which divided into three groups: nursing in somatic diseases, nursing care in surgical diseases and special nursing. Standard care plans are aimed not only at the basic needs of patients but also for pain control, communication, psycho-emotional support and more. Nursing care plans are widely used in professional practice of nurses by the EC and to ensure the quality and safety of patient and professional in their implementation. Care plans are structured in three directions: pathology and deviations, nursing activities and cares, expected results. We believe that the professional practice of nurses, including standard care plans, allowing them to carry out care based on individual needs and ensure patient safety and rights of bulgarian patients.

Contract Nr.36/2009 Renovation by comprehensive data of the national register of occupational illnesses for the period 2007-2008. Investigation of the health and safety characteristics of patients with occupational illnesses in Bulgaria

LEADING SCIENTIST: Prof. Nevena Tzacheva-Hristova, MD, PhD

RESEARCH TEAM:

- Assoc. Prof. Karolina Lyubomirova, MD, PhD, Dept. "Occupational health"
- Assist. Prof. Sofia Evstatieva Georgieva, MD, Dept. "Occupational health"
- Assist. Prof. Yanka Petkova Prodanova, MD, Dept. "Occupational health"
- Assist. Prof. Albena Kostova Vutkova, MD, PhD, Dept. "Occupational health"
- Assoc. Prof. Emil Vodenicharov, MD, PhD, Dept. "Hygiene, Medical Ecology and Nutrition"
- Assist. Prof. Maia Liapin, MD, Dept. "Hygiene, Medical Ecology and Nutrition"
- Assist. Prof. Maria Nikolova, MD, Dept. "Hygiene, Medical Ecology and Nutrition"
- Assist. Prof. Gabriela Zhekova, MD, Dept. "Hygiene, Medical Ecology and Nutrition"
- Assist. Prof. Milena Yancheva-Stoicheva, PhD, Dept. "Social medicine and health management"

ORGANIZATION UNIT: Faculty of Public Health, Dept. "Occupational Health"

RESULTS (abstract):

This project aims to renovate the National Register of Occupational Diseases /2000-2006/ by comprehensive data for the whole country for the period 2007-2008. The research team uses scientific approaches compatible with the European statistics of

occupational diseases (EODS) at the Directorate F5”Social statistics and information society”- EUROSTAT.

In scientific-theoretic direction the project achieved:

- Implementation of personal, integral methodology, algorithm and determinants for assessment, including the acceptable occupational health risk- important for the health system, employers and control bodies;
- Approval of a new integral area in the occupational health “Assessment of the health risk, work ability and work conditions” for a quality training aiming sustainable reproduction of the work force;
- Scientific tools compatible with the European and WHO criteria for health and safety at work, a possible model, applicable to future national and international projects.

In applied science direction the project achieved:

- Comprehensive information for the 1222 registered workers with occupational disease for the period 2007- 2008;
- Characterization of the work conditions, related to development and complications of the occupational and other disorders, musculo-skeletal diseases, hearing loss, vibration and lung diseases.
- Comparability of the data for the occupational health in implementation of the methodology and joining of the team from the Faculty of Public Health and MU - Sofia to the working group of the European search of the work related accidents and health problems for the period 2009-2013.

SCIENTIFIC PRESENTATIONS AND PUBLICATIONS:

- Vutkova AK. Strategy for health and safety at work in EU. Health politics and management, 2009, 9, 1, 76-80.
- Vutkova-Kostante AK. Analysis of the health status and prevalence of temporary incapacity for work among teachers in gypsy schools , Scripta periodica, 2009, 12, 21-29
- Ilieva A. D., S. G. Evstatieva. Psycho –social aspects of ergonomics. Health politics and management, 2009, 9, 5, 32-36.
- Ilieva AD, SG Evstatieva, YP Prodanova. Implement the requirements of European legislation on safety and health at work in Bulgaria. Individual directives regarding the exposure of workers to the risks arising from physical and chemical agents , Health politics and management, 2010, 10, 3, 63-69.
- Tzacheva NK, Y Balichev, A Uzunova. Analysis of morbidity with temporary disability in teachers from roma shcools, Social medicine and health care management, 2008, 4, 4 7-15.
- Tzacheva NK, MG Yancheva, RI Nikolova. Epidemiology of the occupational diseases in Bulgaria. Health politics and management, 2010, 10, 4 /in press/
- Tzacheva NK, RI Nikolova. European dimensions of occupational health. Health politics and management, 2010, 10, 4 /in press/
- Nikolova IR, NK Tzacheva. Regulating mechanisms and cardiovascular response pattern in mental and static workload - Part I, Comptes rendus de l'Academie Bulgare des Sciences, 2010, 63, .8 (in press)

- Nikolova IR, N Tzacheva. Functional significance of autonomic control for genesis of diseases associated with dysfunction of the Autonomic Nervous System - Part II, Comptes rendus de l'Academie Bulgare des Sciences, 2010, 63, 9 (in press)
- Nikolova IR, EV.Vodenitcharov, NK Tzacheva. Physiological mechanisms controlling cardiovascular responses to muscular static load. Acta Medica Bulgarica, 2010, 1, (in press);
- Tzacheva NK, VV Borisov. NECESSITY AND APPROACHES FOR UNIVERSITY EDUCATION IN OCCUPATIONAL HEALTH, Aspects of Public health and health Care Policies in Greece and Bulgaria, Papazissis publishers, Athens, 2009, 87-94.
- Tzacheva NK. „Epidemiology of the occupational diseases in Bulgaria”, “Hygiene – Occupational medicine”, S, Kameia, 2010 /in press/
- Dinkova IK, NK Tzacheva. Health risk assessment of workers in manganese mine. 2010, S, /in press/
- AK Vutkova-Kostante. “Investigation of the health status of patients with occupational diseases / a methodology, expertise, occupational health problems/”, PhD, 2009.
- Tzacheva NK, MG Yancheva, AK Vatkova. Epidemiology of the occupational diseases in bulgaria, Conference “Public health and health Care in Greece and Bulgaria” The Challenge of cross – border Collaboration, 8-10.05.2009, Alexandroupolis, p. 98.
- Lyubomirova KD. Health risk management at occupational exposure to carbon disulfide , Conference “Public health and health Care in Greece and Bulgaria” The Challenge of cross – border Collaboration, 8-10.05.2009, Alexandroupolis, p.87.
- Lyubomirova KD, T Popov. Health risk prevention at occupational exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons, Medical management of Chemical and Biological Casualties, 27-28. 04.2009, VMA, Sofia.

Contract Nr.62/2009 Quality of Life of Stroke Patients

LEADING SCIENTIST: Assist. Prof. Kristina Hristova Popova, MD, PhD

RESEARCH TEAM:

- Prof. Sashka Roumenova Popova, MD, PhD
- Assoc. Prof. Kolechka Vesselinova Shopova, MD, PhD
- Assist. Prof. Heli Petrova MD, PhD

ORGANIZATION UNIT: Faculty of Public Health

RESULTS (abstract):

Stroke as a cerebrovascular disease is an important contributor to the burden of death and disease and a major cause of long-term disability. The objective of the study is to identify the main clinical and organizational issues concerning stroke patients and their quality of life. According to the data for the last three years only 0.04-0.08% of stroke patients in our country and 0.1-0.25% of them in Sofia are treated with the new, proven as an effective, thrombolytic therapy within the first 3 hours after the onset of stroke symptoms. Results are

incommensurable quantities with the standards of treatment in the European countries. An epidemiological study of stroke and the assessment of quality of life a year later after stroke was carried out. Results are presented of one year survival analysis in stroke patients and the evaluation of contributed risk factors. Cox regression analysis is used to evaluate the relative risk of gender, points of NIHSS scale, years of hypertension and diabetes. The need of promoting the quality of treatment and medication for patients with acute stroke is recommended. Algorithm of behaviour for diagnostics, treatment and prevention of stroke is proposed that reflects organisational and clinical dimensions of health care and could be a base for further investigations. Patient participation in the stroke management program is in the focus of the study. This strategy involves a patient-centered collaborative approach that should be an integral part of primary care for stroke patients and encompasses specific types of self-care: • self-diagnosis;• self-management; • self-medication;• self-monitoring. A guideline is proposed. It's aim is to prepare patients to engage with medical management, to maintain life roles and to manage negative emotions such as fear and depression by offering patients the opportunity to acquire the necessary knowledge, skills and confidence to deal with disease-related problems. The study demonstrates the need of new ways of health care including integration and coordination between primary and hospital care in order to overcome the fragmentariness and clinical inefficiency.

SCIENTIFIC PRESENTATIONS AND PUBLICATIONS:

- Popova K. Primary Prevention of Stroke, Presentations of the International Conference on “Education, Professional Realization and Social Status of the Social Specialists” of the University of Sofia, on 7-8 November, Sofia, University Publishing, 2009, 501-505.
- Popova K. Integrated Therapeutical Approach – A Key Factor for the Improvement of Quality of Life of Stroke Patients. Health Policy and Management, 2010, 10, 2, 60-64.
- Popova K. Clinical Management of the Cerebrovascular Disease, Health Policy and Management, 2010, 10, 3, 48-53.
- Popova K. Analysis and Assessment of Survival Rates After an Acute Brain Stroke. Social Medicine, 2010, 1, 13-15.
- Popova K. Recent Trends in the Management of Stroke: Evidence of Effectiveness, in Aspects of Public Health Care Policies in Greece and Bulgaria. (J. Hristov and J. Kyriopoulos ed.), Papazissis Publishers, Athens, Greece, 2009, 235-244.

Contract Nr.34/2009 Drug formulation's role for improvement of patient's compliance**LEADING SCIENTIST:** Assoc. Prof. Valentina Petkova, PhD**RESEARCH TEAM:**

- Assist. Prof. Milen Vencislavov Dimitrov
- Antoaneta Antonova Antonova, MSc
- Assist. Prof. Stanislava Bratovanova Yordanova
- Antonia Dimitrova Serbezova

ORGANIZATION UNIT: Dept. of Social Pharmacy, Faculty of Pharmacy**RESULTS (abstract):**

The increasing number of patients with chronic diseases that need effective drug therapy leads to increase of the drug consumption. The essence of the rational drug therapy is the application of drugs that are no harmful for the patient. But it has to be taken in mind the fact that the effect of the therapy depends on the patient's compliance. That is why this study aims to investigate the role of the drug formulations with modified release for the successful fulfillment of the treatment. The results from the direct applied questionnaire with representative excerpt of 977 patients that suffer from hypertension, diabetes type 2 and chronic pain at pharmacy conditions show the positive role of the drug formulations with modified release for the management of their disease. From other point of view the technological characterization of the release profile of the most frequently prescribed and dispensed drugs for the treatment of these diseases demonstrates the possibility for introduction of drug formulations with modified release as for most of the chronic diseases such formulations are not introduced. The results from the study show that it is possible in Bulgaria to be realized drug formulations with modified release that will improve patient's compliance and will lead to prevention from ADR, drug-related problems, improper dosage, lack of proper information, etc.

SCIENTIFIC PRESENTATIONS AND PUBLICATIONS:

- Petkova V. Education of diabetic patients on insulin therapy in community pharmacies, full text proceedings of the 14th Panhellenic Pharmaceutical Congress, Athens, 2009, European Journal of Drug Metabolism and pharmacokinetics, Vol. 34, 2009, 33. /available on CD-ROM/;
- Petkova V, Dimitrov M. Compliance and drug forms - is there any interference?, full text proceedings of the 14th Panhellenic Pharmaceutical Congress, Athens, 2009, European Journal of Drug Metabolism and pharmacokinetics, Vol. 34, 2009, 78. /available on CD-ROM/;
- Petkova V, Ibrahim A, Georgiev St. Self-treatment pharmacist's responsibility or pure marketing?, full text proceedings of the 14th Panhellenic Pharmaceutical Congress, Athens, 2009, European Journal of Drug Metabolism and pharmacokinetics, Vol. 34, 2009, 33. /available on CD-ROM/;
- Petkova VB. Education for arthritis patients: a community pharmacy based pilot project. *Pharmacy Practice*, 2009, 7(2):88-93;
- V Petkova. Insulin treatment or diet? Which is more beneficial for pregnant women with gestational diabetes? 5th International Symposium on Diabetes and Pregnancy, March 26 - 28, 2009, Sorrento, Italy, p.51
- V Petkova, M Dimitrov. Diabetes and eye complications – what can be done by pharmacists? ISPO The 8th International Symposium on Ocular Pharmacology and Therapeutics, December 3-6, 2009, Rome, Italy, p. 142

COMPETITION

„YOUNG SCIENTIST 2008”

„YOUNG SCIENTIST 2009”

MEDICO-BIOLOGICAL AREA**Contract Nr.8-D/2008 A new method based on multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA) for detection of large deletions/duplications along the X-chromosome genes (MECP2, CDKL5, ARX, NTNG1), mutations in which lead to different forms of X-linked mental retardation****LEADING SCIENTIST:** Tihomir Parvanov Todorov**RESEARCH TEAM (Director of Studies):** Prof. Vanyo Mitev, MD, PhD, DSc**ORGANIZATION OF PROJECT IMPLEMENT:** Medical Faculty, Dept. of Medical Chemistry and Biochemistry, Laboratory of Signal Transduction**RESULTS (abstract):**

During the present study, the MLPA analysis for deletions/duplications detection was successfully introduced in the routine diagnostic work for X-chromosome located genes. Our results from the MLPA analysis in the presented group of patients, showed that large deletions/duplications are rare genetic finding (3%). Theoretically 5% to 10% were expected. The small percentage of deletions in our sample could be due to the small number of patients tested. Apart from that, the MLPA analysis does not permit the detection of other smaller deletions, as for example the detected by us 44 base pair deletion, which cannot be detected in the patient's MLPA profile. On the other hand, the point mutations seemed to be very frequent in patients with classical Rett syndrome – 29.4%. This figure is much higher than the published data, where genetically proved cases are between 10 and 15%. This shows that our patients are very well clinically characterized and selected correctly. During the present study, the genetic diagnostics of different forms X-linked mental retardation was improved, as methods for large deletions, duplications and point mutations detection were developed and applied for diagnostic purposes. The percentage of genetically clarified forms of X-linked mental retardation was significantly increased (6/31=19.4%), which permits healthy offspring planning in the affected families.

SCIENTIFIC PUBLICATIONS AND PRESENTATIONS:

- Todorov T, A. Todorova, et al., Molecular diagnostics of mental retardations in Bulgaria. Manuscript in preparation
- Todorova A, T Todorov, R Tincheva, D Avdjieva, I Boneva, V Mitev. Rett syndrome in two years old girl with Xp deletion – case report, ESHG Conference, May 31 - June 3, 2008, Barcelona, Spain, Eur J Hum Genet, 2008, 16 (suppl 2) P01,108.
- Todorov T, A Todorova, R Tincheva, D Avdjieva, V Mitev. Molecular diagnostics of mental retardations in Bulgarian patients, 8th Balkan Meeting of Human Genetics, Cavtat-Dubrovnik, Croatia, May 14-17, 2009, Paediatrica Croatica, 2009, 53 (suppl 2) MBB-58, 78.
- Todorov T, A Todorova, R Tincheva, D Avdjieva, V Mitev. MECP2 mutations in Bulgarian Rett syndrome patients, ESHG Conference, May 23 - 26, 2009, Vienna, Austria, Eur J Hum Genet, 2009, 17 (suppl 2) 97, P02,190.

Contract Nr.24-D/2008 Point mutation screening in coagulation factor 8 gene in Bulgarian patients with hemophilia A**LEADING SCIENTIST:** Ventseslav Rumenov Atanasov**RESEARCH TEAM (Director of Studies):** Prof. Ivo Marinov Kremenski, PhD, MD**ORGANIZATION OF PROJECT IMPLEMENT:**

National genetic laboratory and MMC Molecular pathology laboratory, SBALAG "Machindom" LTD, MU Sofia, 1431 Sofia, Zdrave 2 St.

RESULTS (abstract):

In the stage of pre-analytic treatment DNA was extracted and processed by qualitative and quantitative analysis. The conditions for amplification of the exons of F8 – gene were optimized by temperature gradient PCR. It was found that the mean optimal temperature in the stage of hybridization of the primers on the DNA strand was 57 °C. The sequence analysis was introduced and the conditions for it's running were optimized. We found a novel nucleotide insertion, which is not mentioned in the literature. It is an insertion of adenine on 391 position in exon 10 of F8 – gene. (insA391). Probably it accounts for the disease manifestation in mild form, because it's localization in a splice – site. Now we are making investigations for proving the role of the novel insertion in the process of the disease pathogenesis.

Contract Nr.3-D/2008 Development of high sensitive method for quantification of biothiols in biological fluids**LEADING SCIENTIST:** Bistra Rosenova Benkova**RESEARCH TEAM (Director of Studies):** Prof. Vanio Ivanov Mitev, MD, PhD, DSc**ORGANIZATION OF PROJECT IMPLEMENT:** MU – Sofia, Dept. of Medical chemistry and biochemistry**RESULTS (abstract):**

In present project we described the design, synthesis and properties of new thiol specific derivatizing reagent N-(2-acridonyl)-maleimide. It presents low fluorescence intensity in comparison with its highly fluorescent thiol derivatives, shows high specificity and very fast reactivity to thiol groups in mild and simple derivatization condition. The HPLC method for total content, low – molecular weight disulfides and free reduced forms of homocysteine, cysteine and glutathione based on utilization of MIAC is developed. The method is linear in the range of 0.5-25 μ M for homocysteine and glutathione and in the range of 0.5-200 μ M for cysteine. The limits of detection for homocysteine, cysteine and glutathione are 1.2 pmol, 1.4 pmol and 2.0 pmol, respectively per 20 μ l injection. The described method based on MIAC as derivatization agent is fast, simple, high sensitive and precious. It allows measuring of very low thiol concentrations. The method was successfully applied for measurement of thiol compounds in human plasma samples.

SCIENTIFIC PUBLICATIONS:

- Benkova BR et al Determination of plasma aminothiols by high performance liquid chromatography after precolumn derivatization with N-(2-acridonyl)maleimide, J. Chrom. B, 870, 2008, 103-108.
- Todorova A et al Hyperhomocysteinemia in Patients with Parkinson's Disease Is it only the Levodopa treatment to blame? Movement disorder In Press

Contract Nr.15-D/2008 Combined expression analysis of genes, associated with neoangiogenesis in non-small cell lung cancer**LEADING SCIENTIST:** Svetlana Nikolova Metodieva**RESEARCH TEAM (Director of Studies):** Prof. Draga Ivanova Toncheva, DSc**ORGANIZATION OF PROJECT IMPLEMENT:** Dept. of Medical Genetics, MU–Sofia**RESULTS (abstract):**

Angiogenesis is crucial for tumor growth and metastasis and includes various signaling pathways. The secretion of angiogenic substances by tumors occurs early in tumor development. Our purpose was to characterize the combined expression of genes associated with neoangiogenesis in non-small cell lung cancer (NSCLC) tumors by applying highly sensitive PCR Array method. Total RNA was extracted from 16 NSCLCs and 8 peripheral non-tumorous lung tissues. The Human Angiogenesis PCR Array containing 84 key genes involved in angiogenesis was used to analyze genes' expression. The PCR Array analysis showed common downregulated genes in the two histological types NSCLC's-adenocarcinomas and squamous cell carcinomas. Among these the expression of IL6, FIGF and COL4A3 was significantly decreased in more than half of the analyzed samples. Interestingly NOTCH4 was downregulated in both AC and SCC groups. The number of overexpressed genes generally lower than the underexpressed in the analyzed samples. Among them MDK was upregulated in AC samples while MMP9 was characteristic of SCC group. We obtained important information about the expression profiles of genes related to the angiogenic process in two histological subtypes of NSCLC. The enlargement of the patients' group could provide more precise scientific data concerning the role of individual or a set of genes in tumor angiogenesis.

SCIENTIFIC PUBLICATIONS AND PRESENTATIONS:

- Metodieva SN, DN Nikolova, RV Чернева, II Dimova, DB Petrov, DI Tocheva. Expression profiling of genes involved in angiogenesis in early-stage non-small cell lung cancer.
- Metodieva SN et al. Angiogenesis-related gene expression of early-stage adenocarcinoma and squamous cell carcinoma of the lung. Bulgarian-Japanese Symposium "Genomics and Proteomics in Personalized Medicine", Sofia, Bulgaria, March 19-20, 2009, pp 45-46.
- Georgiev O, SN Metodieva et al. Gene expression profiling of genes involved in apoptosis in cases of adeno and squamous cell carcinoma of the lung. Bulgarian-Japanese Symposium "Genomics and Proteomics in Personalized Medicine", Sofia, Bulgaria, March 19-20, 2009, pp 46.
- Metodieva SN et al. Molecular changes associated with two different pathways in non-small cell lung cancer. 8th Balkan Meeting on Human Genetics, Cavtat-Dubrovnik, Croatia, May 14-17, 2009, pp 117.

Contract Nr.9-D/2008 Molecular typing with pulse field gel electrophoresis (PFGE) of penicillin nonsusceptible and macrolide resistant clinical isolates of Streptococcus pneumoniae

LEADING SCIENTIST: Alexandra Sashova Alexandrova, molecular biologist

RESEARCH TEAM (Director of Studies): Asoc. Prof. Lena Petrova Setchanova

ORGANIZATION OF PROJECT IMPLEMENT: Medical Faculty, MU-Sofia, Dept. of Microbiology

RESULTS (abstract):

For 2006 – 2009 were collected 438 clinical isolates Streptococcus pneumoniae from four UHs in Bulgaria. 170 strains (38.81%) of all 438 tested S. pneumoniae were erythromycin-resistant (ERSP). The most prevalence of ERSP were observed in patients under 18 years (71.68%). The results of conventional PCR showed presence of erm(B) gene among 61.76% of the strains, mef(E) gene among 32.94%, and 9 strains (5.3 %) carried both erm(B)+mef (E). The efflux mechanism of macrolide resistance, which were predominant before in Bulgaria (Сечанова и др., J Chemother, 2007), now give place to widely spread MLS_B phenotype and genotype referring with target modification: macrolide resistance encoded by erm (B) gene were 30% in 2000, increased to 43% in 2005 and 62 % in 2009. Phenotypic characterization of ERSP with the triple-disc test (Montanari, M et al. 2003, J Clin Microbiol, 41 (1) 428-431) completely confirmed the genotype: 114 strains were with MLS_B phenotype (67.05%, including the 9-th strains harboring both erm (B)+mef (E) genes) and 56 were with M phenotype (32.95%). The analysis of serotyping showed prevalence of Serotypes 6B, 19F and 19A among pneumococci strains with erm (B) gene. Serotype 14 were found to be predominant over strains with mef (A) gene. Five common resistant clones pneumococci were identified in the study after molecular typing with PFGE - 19A,19F,6A,6B and 14. The most predominant clone among ERSP strains were 19F - (39.17%), followed by clone 6B - (21.67%) and clone 14 - (18.33%). Clone B3-19 F (25.24%) were the most prevalent among 103 Penicillin- nonsusceptible strains, and clones A2 - 6A(1.94%) and C1 - 14 (0.97%) were with the lowest rates. Controlling the spread of the most common resistant clones pneumococci through PFGE fingerprinting is one of the best monitoring methods.

SCIENTIFIC PUBLICATIONS AND PRESENTATIONS:

- Alexandrova A, L Setchanova et al. MLS_B genotype - predominant molecular genetic mechanism among erythromycin-resistant Streptococcus pneumoniae for the period: 2006 - 2008 – Journal of IMAB. Issue 2009, book 1, part Medicine (in press)
- Alexandrova A, L Setchanova et al. MLS_B genotype - predominant molecular genetic mechanism among erythromycin-resistant Streptococcus pneumoniae for the period : 2006 - 2008 9-th Annual Assembly of IMAB“Infections and Cancer”, 7 – 10 May 2009, Varna-Bulgaria. Poster session. Online Journal of IMAB (in press)

Contract Nr.16-D/2009 Biologically guided phytochemical investigation of *Chenopodium foliosum* Aschers (*Chenopodiaceae*). Isolation and identification of compounds with antioxidant activity

LEADING SCIENTIST: Kokanova-Nedialkova Z.

RESEARCH TEAM: Kokanova-Nedialkova Z.

ORGANIZATION UNIT: Faculty of Pharmacy, "Pharmacognosy and Botany", 2 Dunav St., Sofia, 1000, tel. 9236529; zlatina.kokanova@gmail.com

RESULTS (abstract):

There were found six new fields of *Chenopodium foliosum* Aschers- between Beglika and Dospat, Широка лука, between Surniza and Veligrad and around the huts "Izgreve", Skalni mostove" and "Persenk". Complete literary information about different *Chenopodium* species and their chemistry, pharmacology and ethnopharmacology was found. The information covered up to December 2008 and has been compiled using references mainly from Chemical Abstracts and PubMed. From *Chenopodium foliosum* Aschers were isolated six compounds Cf-01, Cf-02, Cf-03, Cf-04, Cf-05 и Cf-06. From them four Cf-01, Cf-02, Cf-05 и Cf-06 have antioxidant activity, but compound Cf-01 was the most active.

SCIENTIFIC PRESENTATIONS AND PUBLICATIONS:

- Kokanova-Nedialkova Z, PT Nedialkov, SD Nikolov. The Genus *Chenopodium*: Phytochemistry, Pharmacology and Ethnopharmacology. Phcog Rev. Vol. 3 Issue 6, 1-27, 2009
- Kokanova-Nedialkova Z, PT Nedialkov, SD Nikolov. The Genus *Chenopodium*: Phytochemistry, Pharmacology and Ethnopharmacology. Phcog Rev. Vol. 3 Issue 6, 1-27.

Contract Nr.1-D/2008 The effect of ghrelin on neuropeptide γ (np γ) secretion and the role of NPY receptors (type Y1 and type Y5) in the regulation of ghrelin from hypothalamic cell cultures (in vitro study)

LEADING SCIENTIST: Teodora Svetoslavova Handjieva-Darlenska, MD

RESEARCH TEAM (Director of Studies): Prof. Nadka Boyadjieva, MD, PhD

ORGANIZATION OF PROJECT IMPLEMENT: Dept. of pharmacology and toxicology, Medical faculty

RESULTS (abstract):

Ghrelin plays an important role in the regulation of appetite and energy homeostasis. It is well known that glucose modulates the appetite. We have previously confirmed that ghrelin increases the appetite in rats. There are not enough investigations on in vitro effects of glucose on ghrelin in hypothalamic neurons. The question is whether glucose regulates the hypothalamic ghrelin. The aim of this study was to investigate the effect of glucose on ghrelin from cultured hypothalamic cells. Hypothalamic cells were isolated from 1-day new-born rats and cultured in HDME medium with serum supplement for a period of 9 days. Then cells were treated with or without glucose for different periods of time (0, 2, 4, 24 h). The medium and cells were collected and ghrelin levels were determined by rat ghrelin ELISA (BioVendor). The results didn't show statistically significant effect of glucose on ghrelin after treatment with glucose (2.5 mg/ml; 5.0 mg/ml) in a time-dependent manner. Moreover, a decrease of

ghrelin has been established at the second hour after glucose treatment (2.5 mg/ml). Taken together, our previously documented *in vivo* data and *in vitro* results from the present study suggest that glucose may play a role in the regulation of hypothalamic ghrelin.

SCIENTIFIC PUBLICATIONS AND PRESENTATIONS:

- Handjieva-Darlenska T, N Boyadjieva. Effect of glucose on hypothalamic ghrelin, Abstract book, page 20; 1st Central European Congress on Obesity (CECON), Karlovi Vary, Czech Republic, 23-26.09.08 г.

Contract Nr.10-D/2008 Comparative studies of effects of 17- β estradiol and anthocyanins alone or in combination with fluoxetine on expression of BDNF and SERT in brains of ovariectomized rats

LEADING SCIENTIST: Dr. Miroslava Georgieva Varadinova

SUPERVISOR: Prof. Nadka Ivanova Boyadjieva, PhD, DSc

ORGANIZATION UNIT: Dept. of Pharmacology and Toxicology, MU-Sofia; 2 Zdrave St., 1431 Sofia; tel. + 359 2 9520539

RESULTS (abstract):

The present study investigated the effect of anthocyanins and estradiol alone or in combination with fluoxetine on depressive symptoms in FST of OVX rats. Moreover, we studied the effects of anthocyanins and estradiol with or without fluoxetine on the expression of BDNF and SERT in hippocampus, prefrontal cortex and hypothalamus of OVX rats. Our results demonstrated that chronic treatment with estradiol or anthocyanins with or without fluoxetine significantly suppressed immobilization behavior of OVX rats in FST. The most considerable effect was registered in the “fluoxetine+anthocyanins” and “fluoxetine+estradiol” groups. There were no significant differences between these groups. Our data demonstrated that anthocyanins and estradiol alone or in combination with fluoxetine affected the expression of BDNF and SERT in hippocampus, prefrontal cortex and hypothalamus of OVX rats. Substantial increase of BDNF expression was registered in the groups treated with the combination of “fluoxetine+anthocyanins” or “fluoxetine+estradiol”. No considerable differences were demonstrated between these groups. Our study supports literature data for increased BDNF expression and suppressed depressive symptoms in experimental animals after chronic treatment with SSRI antidepressant. Our results showed that the combination of fluoxetine+anthocyanins” or “fluoxetine+estradiol” significantly decreased the expression of SERT in the investigated brain structures. Again, there were no substantial differences between these groups. Moreover, the decreased protein levels of SERT correlated with better parameters in FST of the experimental rats. The reported data suggest that chronic treatment with anthocyanins or estradiol with or without fluoxetine inhibits depressive symptoms of OVX rats. Our results showed increased expression of BDNF and decreased expression of SERT in hippocampus, prefrontal cortex and hypothalamus in the experimental animals. We did not register substantial differences between the effects of estradiol and anthocyanins alone or in combination with fluoxetine on the studied parameters. Our hypothesis is that the suppression of depressive symptoms after treatment with anthocyanins and estradiol with or without fluoxetine might be due to the increased BDNF levels as well as the decreased SERT levels in the brains of OVX rats. Our results showed no significant differences between the groups treated with estradiol or anthocyanins with or

without fluoxetine. These data suggest that if anthocyanins are used in a combination with antidepressant to treat depressive symptoms in a state of estrogen deficit they may display similar effects to estradiol, but without the typical unwanted effects of estradiol. Further studies are needed for more detailed investigation of the role of anthocyanins in the treatment of depressive symptoms in estrogen deficit states.

SCIENTIFIC PRESENTATIONS AND PUBLICATIONS:

- Varadinova M, Drenska D, Boyadjieva N. Effects of anthocyanins and estradiol on forced-swimming test of ovariectomized rats, 2009. In preparation for Comptes Rendus De l' Academie Bulgare Des Sciences.
- Varadinova M, Drenska D, Boyadjieva N. Expression of BDNF and SERT in brains of OVX rats after chronic treatment with anthocyanins, estradiol and fluoxetine, 2010. In preparation.
- Varadinova M, Boyadjieva N. Effects of anthocyanins and estradiol on forced-swimming test of ovariectomized rats. Poster presentation, 16th World Congress on Basic and Clinical Pharmacology, July 17-23, 2010, Copenhagen, Denmark.

Contract Nr.11-D/2009 Investigation of KIR and HLA ligand gene polymorphism in leukemia

LEADING SCIENTIST: Viktoria Plamenova Varbanova

RESEARCH TEAM (Director of Studies): Anasstasia Petrova Mihaylova

ORGANIZATION OF PROJECT IMPLEMENT: UH "Alexandrovska", section "Clinica of clinical immunology"

RESULTS (abstract):

A complex study of two highly polymorphic immunogenetic markers – KIR and HLA class I ligands involved in regulation of NK cytotoxicity, were performed in 30 leukemia patients, 93 unaffected family members and 80 randomly selected unrelated healthy individuals from the Bulgarian population. KIR and HLA ligand typing was performed by PCR-SSP method. Increased frequency of the activating KIR2DS3 was observed among AL's siblings compared to healthy unrelated controls. We found increased frequencies of HLAC^{ASP} without the corresponding KIR2DS2 among the sick and of 3DL1+/HLABw4+A^{Bw4+}- combination in patients and their kin compared to randomly selected controls. Regardless of defined diversity in KIR gene profiles (total 36 genotypes), three of them with inhibitory potency (KIR2DL2+/2DL3-) were unique for sick individuals. The observed results indicate the relevance between the genetic predetermined NK cell cytotoxic potency, defined of KIR and corresponding HLA ligands, and hematopoietic stem cell neoplasm. The first family-based study was carried out, aimed to define full genomic information of each KIR locus in genotype (number of gene copies). This study contributes to establish biomarkers associated with the genetic control of tumorigenesis and to understand molecular mechanisms of immune dysfunction in cancer better.

SCIENTIFIC PUBLICATIONS AND PRESENTATIONS:

- Varbanova VP, A Mihaylova NK. cell receptors (KIRs) and HLA ligands- role of the genetic polymorphism in malignancies, Modernn Medicine 60, 2009, №1-2, 114-123

- Varbanova VP, A Mihaylova, E Naumova. Olerup SSP® KIR HLA ligand typing kit- a new opportunity for KIR ligand assignment in clinical settings, Reports of Bulgarian academy of Science, 63, 2010, №5, 713-722
- Varbanova VP et al. "Family based study on KIR/HLA ligand gene polymorphisms in patients with acute lymphoblastic leukemia", 2 nd European Congress of Immunology, Berlin, Germany, 13-16 September, 2009, p 347
- Varbanova VP et al. "Possible associations of KIR gene profiles with susceptibility to hematological malignancies", Ninth international Conference on Progress in Vaccination Against Cancer PIVAC 2009, Sofia, Bulgaria, 8-10, October, 2009

Contract Nr.3-D/2009 Combined expression analysis of genes associated with metastasis in non-small cell lung cancer

LEADING SCIENTIST: Svetlana Nikolova Metodieva

RESEARCH TEAM (Director of Studies): Prof. Draga Ivanova Toncheva

ORGANIZATION OF PROJECT IMPLEMENT: Dept. of Medical Genetics, MU - Sofia

RESULTS (abstract):

The purpose of this study was to simultaneously investigate the expression of 168 genes belonging to two invasion and metastasis related pathways in pooled samples of NSCLC. Common expression alterations in all 5 tumor pools were the upregulation of matrix metalloproteinases *MMP11* and *13*, the MMP activator *ETV4*, as well as downregulation of *TIMP3*, cell growth and proliferation genes *FGFR4* and *TRPM1*, transcription factors *NR4A3* and *RORB*. The level of overexpression of *MMP7*, *MMP9* and *MMP10* differed among the histological subtypes - adenocarcinomas and squamous cell carcinomas the latter showing predominant downregulation of cell growth genes (*HGF*, *MET*), adhesion genes (*MGAT5*) and the metastasis suppressor *KISS1*.

From Tumor Metastasis pathway the LNM positive and LNM negative pools showed the most significant differences in the expression of MMP 11, 13 and 10, involved in extracellular matrix degradation, the tyrosine kinase FGFR4 and adhesion related CDH6. From Cytoskeleton Regulators pathway the highest upregulation showed the effector of CDC42 Rho GTPase CDC42EP3, actin related ARPC2 and EZR all of which demonstrated LNM dependant expression. Other overexpressed genes from this pathway include actin regulator genes CRK, CYFIP1 along with kinases PAK1 and mitosis involved AURKA.

SCIENTIFIC PUBLICATIONS AND PRESENTATIONS:

- Metodieva SN, DN Nikolova, OS Boyanova, DM Marinova, MI Kicheva, DB Petrov, and D.I. Toncheva. Expression analysis of two invasion and metastasis related pathways in pooled samples of Bulgarian patients with non-small cell lung cancer (article submitted).
- Metodieva SN et al. Invasion and metastasis in non-small cell lung cancer: expression analyses. European Human Genetics Conference, Gothenburg, Sweden - June 12 - 15, 2010.

MEDICO-CLINICAL AREA**Contract Nr.14-D/2008 Antibodies against acetylcholine receptor in children with myasthenia gravis as a marker to assess the disease's severity and therapeutic effectiveness****LEADING SCIENTIST:** Asya Yordanova Asenova, MD**RESEARCH TEAM (Director of Studies):** Assoc. Prof. Veneta Bojinova, MD, PHD**ORGANIZATION OF PROJECT IMPLEMENT:** UH for neurology and Psychiatry "St. Naum"**RESULTS (abstract)**

Myasthenia gravis is characterized with unusual weakness of the voluntary muscles due to impaired neuro-muscular conduction. In 34 children with myasthenia gravis, diagnosed clinically, by electromyography and computer tomography of the thymus gland the antibodies against acetylcholine receptor (ArAb) was studied by radioreceptor method. High titers of anti-acetylcholine receptor antibodies was established in 14 out of 34 children with myasthenia gravis (41,17%), more often in patients with the generalized form (9 out of 18 children or 50%), instead of in ophthalmic form (5 out of 16 children or 33%). Increased titers of anti-Ach receptor antibodies were frequently found in patients with bulbar palsy (70%) and in children with mild and severe generalized weakness (73%). More often in patients with high titers of anti-Ach receptor antibodies thymus gland hyperplasia was established (9/14 or 64%), as well in ophthalmic form (80% or 4/5) and in generalized form (55% или 5/9). In patients with high titers of anti-Ach receptor antibodies more often pathogenic immunomodulatory therapy with corticosteroids was used. Good clinical effect with decreased titers of anti-Ach receptor antibodies was established after thymectomy in cases with generalized form, while in ophthalmic form the titers of anti-Ach receptor antibodies also decreased, but the clinical symptomatic has an insignificant improvement of the symptoms.

SCIENTIFIC PUBLICATIONS AND PRESENTATIONS:

- Asenova AY, V Bojinova. National neurology congress with international participation., Sofia, May 14-16, 2009, № 86, 93-94.

Contract Nr.7-D/2008 Capacity of demented patients with depressive symptoms**LEADING SCIENTIST:** Denitsa Topouzova, MD**RESEARCH TEAM (Director of Studies):** Assoc. Prof. Vladimir Velinov, MD, PhD**ORGANIZATION OF PROJECT IMPLEMENT:** UH "St. Naum", Clinic of forensic Psychiatry and forensic Dept. of Psychiatry**RESULTS (abstract):**

The persons, who were included in the study, were divided onto three groups according to their level of incapacity. According to the clinical and psychopathological criteria a distinct difference between the groups was found by DEMTECT and HDRS ($p < 0.05$). Thus the hypothesized combined influence of the depressive and dement symptoms was confirmed.

MMSE as a basic screening method for dementia failed to show a significant intergroup difference, which is known from other research papers about the problem of incapacity.

SCIENTIFIC PUBLICATIONS AND PRESENTATIONS:

- Annual Conference of the International Association of forensic mental health services, Vienna, 2008: "Clinical Assessment of Incapacity according to Bulgarian civil Legislation. Comparative reflections"
- World Congress of Psychiatry, Prague, 2008, „Aspects of Incapacity in the Elderly”
- First National Congress of Psychiatry, Sofia, 2008, Capacity of demented patients with depressive symptoms. Preliminary Results
- Workshop of Salus- Institute, Magdeburg, „Psychiatrische Begutachtung im Alter- Vergleich der zivilrechtlichen Voraussetzungen”

Contract Nr.22-D/2008 Cranio-corporo-graphy healthy controls data-basis development

LEADING SCIENTIST: Petya Dimitrova Terziivanova-Todorova, MD, PhD student, Dept. of Psychiatry, Second Psychiatric Clinic, UH “St Naum”, MU – Sofia

RESEARCH TEAM (Director of Studies): Assoc. Prof. Svetlozar Haralanov Haralanov, MD, PhD, Dept. of Psychiatry, Second Psychiatric Clinic, UH “St Naum”

ORGANIZATION OF PROJECT IMPLEMENT: Second Psychiatric Clinic, UH “St Naum”

RESULTS (abstract):

CCG-patterns of clinically healthy controls examined during that research have statistically significant difference compared with CCG-patterns of depressive patients ($p < 0,05$). The results of that project suggests that computerized ultrasonographic cranio-corporo-graphy is probably one sensitive method that is able to detect mild neurological changes in patients with bipolar depression. The accomplishment of MU financed research enables the investigator to presume trends and weaknesses of the future PhD-study and to foresee some possible disadvantages. Examination of more healthy controls is needed. The age of new volunteers is supposed to be between 50 and 60. The ratio between genders male: female should be reassessed. The future PhD-study will be based on the data of CCG-patterns of healthy controls gathered during that project.

SCIENTIFIC PUBLICATIONS AND PRESENTATIONS:

- Participation in poster session - Haralanov S, P Terziivanova. Psychomotor disturbances in bipolar and unipolar depression. XIV World Congress of Psychiatry. Prague, Czech Republic, 20-25.09.2008

Contract Nr.23-D/2008 Determination of norms with cranio-corporo-graphic measurements of equilibrium

LEADING SCIENTIST: Vasil Jenkov, MD

RESEARCH TEAM (Director of Studies): Assoc. Prof. Svetlozar Haralanov, MD

ORGANIZATION OF PROJECT IMPLEMENT: UH “St. Naum”, Dept. of Psychiatry, MU–Sofia

RESULTS (abstract):

100 healthy controls age- and gender- matched to alcohol dependent subjects were two times consecutively investigated by means of craniocorpography. They executed 12 tests of which 10 were newly implemented. Six tests had 2 conditions – eyes open and eyes closed. Comparative analyses with alcohol dependent patients revealed that the patients are much more unstable than the controls. Some of the new tests showed greater sensibility than the basic. From the equilibrium parameters, special attention was drawn to the Lateral Sway which seems to be a trait marker of chronic alcohol abuse and could be a state marker of somatic alcohol withdrawal.

SCIENTIFIC PUBLICATIONS AND PRESENTATIONS:

- Женков ВП, Хараланов СХ. Нарушения в статичното равновесие при алкохолно зависими лица по време на абстиненция. Българска неврологична и психиатрична практика. Sent for publication.
- Jenkov VP, Haralanov SH. Impairments in equilibrium during somatic alcohol withdrawal. Alcohol and Alcoholism. Sent for publication.
- Jenkov VP, SH Haralanov Impairments In Postural Stability During Somatic Alcohol Withdrawal. 12th Congress of European Society for Biomedical Research on Alcoholism. Helsinki, Finland. June 7-10, 2009. p. 42.

Contract Nr.21-D/2008 Distribution of GABA_A and NMDA receptors in epileptogenic and non epileptogenic brain lesions

LEADING SCIENTIST: Dr. Krasimir Tzvetkov Minkin

RESEARCH TEAM (Director of Studies): Ass. Prof. Christo Tzekov Tzekov

ORGANIZATION OF PROJECT IMPLEMENT: Faculty of Medicine, MU - Sofia

RESULTS (abstract):

The mean latent period between the intraperitoneal kainate administration and the first spontaneous seizures was 24 days (from 5 to 67 days). The mean latent period and was 27,6 days for Wistar rats (from 9 to 67 days) and 21,8 days for SHR rats (from 5 to 53 days). There was a trend for longer latent period for Wistar rats but the difference between didn't reach significant value.

SCIENTIFIC PUBLICATIONS:

- Minkin K et al. Animal epilepsy models. Bulgarian Neurology submitted
- Minkin K et al. Latent period between injury factor and appearance of chronic seizures in kainate model of epilepsy in rats. Bulgarian Neurology submitted

Contract Nr.29-D/2008 Anti-Annexin V and ANCA antibodies and impaired apoptosis in patients with autoimmune diseases

LEADING SCIENTIST: Maria Hritova Hristova

RESEARCH TEAM (Director of Studies): Prof. Marta Petrova Baleva

ORGANIZATION OF PROJECT IMPLEMENT: Medical faculty, Dept. of clinical laboratory and clinical immunology

RESULTS (abstract):

Autoimmune diseases are a multidiscipline problem and they are in focus of research in immunology, genetics, etc. That is why our study was performed in these directions. The study comprises a whole group of 117 patients (with glomerulonephritis, SLE, Antiphospholipid syndrome, rare cases of vasculitis). Two main groups of antibodies were examined – 1. anti-neutrophil cytoplasmic antibodies – p, cANCA, respectively anti-MPO, anti-PR3 ANCA and 2. antiphospholipid antibodies including, anti-annexin A5 antibodies, too. In cross analysis between the two groups after Kruskal-Wallis no correlation was found ($p > 0,05$). Since the small number of anti-MPO and anti-PR3 ANCA positive patients ($n=8$) from all screened by IIF, the observed tendency of association between anti-MPO and anti-annexin A5 antibodies class IgG could not reach statistical significance. It is the first time in this study when the population frequency for the alleles PiZ and PiS in the $\alpha 1$ -antitrypsin ($\alpha 1$ AT) gene for the Bulgarian population was determined. The found frequency for PiZ is 0,8% which makes Bulgaria a low risk country for $\alpha 1$ AT deficiency as Italy and Hungary. The frequency in the patients' group and the control group did not show statistical significant difference which makes the probability of its involvement in the pathogenesis of the studied autoimmune diseases unlikely. Abnormalities in term of lowering of $\alpha 1$ AT were determined in 7% (3 from 42 ANCA IIF+). The determination of spontaneous neutrophil apoptosis in ANCA+ patients at 1st hour was measured between 2-6%. A possible explanation of the insignificant results compared to the control group could be the corticosteroid therapy. Surface expression of MPO in the neutrophil subpopulation was found in the control group as well.

SCIENTIFIC PUBLICATIONS AND PRESENTATIONS:

- Marinchev L et al., Blue toe syndrome as initial manifestation of ANCA-associated vasculitis Rheumatology International RHEI-D-0900153
- Baleva MP, Hristova MH, Nikolov K. Diagnostic significance of anti-annexin-A5 antibody determination Central European Journal of Medicine
- Hristova MH et al. Blue toe syndrome, Spring Varna Dermatology Days, Golden Sands, 3-5th April 2009 - poster session

Contract Nr.4-D/2008 Alterations of the pro- and anti-inflammatory cytokines and secretory IgA before and after the intake of a probiotic in patients with inflammatory bowel diseases

LEADING SCIENTIST: Petar Krasimirov Nikolov, MD

RESEARCH TEAM (Director of Studies): Prof. Zahary Alexandrov Krastev

ORGANIZATION OF PROJECT IMPLEMENT: UH "Ivan Rilsky", Clinic of Gastroenterology

RESULTS (abstract):

There was a significant increase of the pro-inflammatory IL-12 and anti-inflammatory IL-13 after the probiotic intake ($p=0.023$ and $p=0.003$) in the patients who are not receiving 5-aminosalicylic acid compared with the ones who are taking such medication. There was a significant increase of secretory IgA (sIgA) in the saliva in all studied persons ($p=0.012$). The concentration of salivary sIgA in Crohn's disease is higher than the one in the

healthy controls before the probiotic intake ($p=0.035$). In ulcerative colitis the concentration of salivary sIgA is higher before ($p=0.030$) and after the probiotic intake ($p=0.040$) compared with healthy controls. After the probiotic course there is a significant increase of salivary sIgA in ulcerative colitis ($p=0.016$). The changes in salivary sIgA in Crohn's disease are insignificant. There is a reverse correlation between the concentrations of sIgA in urine and stools of the patients with inflammatory bowel disease before the probiotic intake: Spearman = - 0.419 ($p=0.033$). The higher is the concentration of sIgA in stools before the probiotic intake the lower is the concentration of sIgA in urine and vice versa.

SCIENTIFIC PUBLICATIONS AND PRESENTATIONS:

- Nikolov P, Z Krastev Z. Alterations of the concentration of pro- and anti-inflammatory cytokines and secretory immunoglobulin A before and after the intake of a probiotic in patients with inflammatory bowel disease. Medicinski Pregled 2010 (in press).

Contract Nr.30-D/2008 Defining of diagnostic value of pulmonary function testing and the follow-up treatment effect of young and preschool children with bronchial asthma

LEADING SCIENTIST: Decho Todorov Chakarov, MD

RESEARCH TEAM (Director of Studies): Assoc. Prof. Penka Ilieva Perenpovska, Pediatric clinic, UH Alexandrovska, Dept. of Pediatrics

ORGANIZATION OF PROJECT IMPLEMENT: UH Alexandrovska, Dept. of Pediatrics

RESULTS (abstract):

At the moment of the project end there are no significant differences in the results of pulmonary function tests of healthy and asthmatic children. Possible explanation is the necessity of longer study, which could cover more children in order to form statistical representative group.

After that the obtained results could be summarized for Bulgarian children in order to be created reference data base in connection with racial and ethnical characteristics of Bulgarian population. One cannot rely on data bases created in other countries, because no data base is so large to be reference for the world population

SCIENTIFIC PUBLICATIONS AND PRESENTATIONS:

At the end of the project the obtained data is not enough for a scientific article and/or participating in pediatric conference. The work will continue during the PhD study of the leading scientist even after the end of Young Scientist 2008. If an article is published, MU Sofia would be informed and the participation in this project would be mentioned.

Contract Nr.31-D/2008 Investigation of the genes, involved in the regulation of the cell cycle, DNA reparation and apoptosis as markers of chemosensitivity/resistance in non-small cell lung cancer

LEADING SCIENTIST: Radostina Vlaeva Cherneva, MD

RESEARCH TEAM (Director of Studies): Assoc. Prof. Ognian Georgiev

ORGANIZATION OF PROJECT IMPLEMENT: MU, Medical Faculty, Clinic of Internal Medicine, Dept. of Pulmonology

RESULTS(abstract):

The data of the study shows that the early lung cancer stages are associated with a significant number of up and down-regulated genes. In adenocarcinoma we found two genes that are upregulated - BIK, p73 and six that are downregulated - CFLAR, XIAP, BIRC2, TNFRSF10, FAS, DAPK1. Genes that are significantly downregulated are responsible mainly for the realization of the extrinsic apoptotic pathway. In squamous cell lung cancer we found that the gene that is mostly expressed is caspase -14. Genes that are downregulated are - caspase-8, 10, DAPK1, CFLAR, BIRC8, Bcl2, MCL1, CARD8, NOD1. These genes are related to the caspase recruitment domain family. Their expression is responsible for the control of the pathways of inflammation and apoptosis.

SCIENTIFIC PUBLICATIONS AND PRESENTATIONS:

- Cherneva RV, et al Apoptosis gene expression profiling in early stage NSCLC Pathology and Oncology Research submitted - <http://pore.edmgr.com/>
- Georgiev O et al. PI.27. Gene expression profiling of genes involved in apoptosis in cases of adeno and squamous cell carcinoma of the lung Genomics and Proteomics in Personalized Medicine March 19-20, 2009 Sofia, Bulgaria Page 46

Contract Nr.26-D/2008 SonoVue in differential diagnosis of benign and malignant solid focal liver lesions

LEADING SCIENTIST: Dimitar Hinkov Alamanov

RESEARCH TEAM (Director of Studies): Prof. Nikola Georgiev Grigorov, Clinic of gastroenterology, UH "Queen Giovanna-ISUL"

ORGANIZATION OF PROJECT IMPLEMENT: MU-Sofia, Medical faculty, Clinic of gastroenterology

RESULTS (abstract):

A study was conducted on 31 patients (between september 2009 and january 2010) with focal liver lesions, which had not been characterized at baseline and Doppler ultrasound. Contrast-enhanced ultrasound (CEUS) was performed on every patient using a second generation contrast agent (sulphur hexafluoride - SonoVue®). Filling of the lesions with contrast was observed during the arterial, portal venous and late phase. Diagnosis was based on the pattern of enhancement. Data obtained from CEUS were compared to data from other diagnostic modalities, which are considered "gold standart" – contrast-enhanced computed tomography, contrast-enhanced magnetic resonance imaging, cytology/histology. CEUS correctly identified 17 patients as having benign lesions and 14 as having malignant lesions. The method offers 100% sensitivity and specificity in detecting malignant disease.

Contract Nr.25-D/2008 Personality evaluation in patents with ulcerative colitis and Crohn's disease

LEADING SCIENTIST: Dobriana Gueorguieva Panova

RESEARCH TEAM (Director of Studies): Prof. Zaharii Alexandrov Krastev

ORGANIZATION OF PROJECT IMPLEMENT: MU–Sofia, Faculty of Medicine

RESULTS (abstract):

Inflammatory bowel disease (IBD) is a chronic disorder that affects primarily young individuals and is characterized by exacerbations and remissions. Its course, the effects of treatments, and the consequences of its complications affect the daily lives of these patients and their psychological well-being. IBD is associated with increased risk of psychological disorders. The aim of this study was to evaluate the psychological profile of patients with inflammatory bowel disease. More than half of the patients had pathologically elevated results in the clinical scales – Neuroti triad; 35% had deviations on the Paranoia scale; 32.4% had elevations in Social introversion; 24.3% had elevated result on the Psychasteny scale and 18.9% had deviation on the scale Psychopatic deviation. As far as PSY-5 scales are concerned half of the patients had profile of negative emotionality. Patients with exacerbated IBD have clinically significant psychological deviation or are prone to depression, less patients in remission had any elevations. Probably clinical activity determines their psychological profile.

SCIENTIFIC PUBLICATIONS AND PRESENTATIONS

- Panova DG. Psychological profile and quality of life in patients with Inflammatory Bowel Disease. 170 Falk Symposium IBD and IBS: Novel Mechanisms and Future Practice. 11-12 September 2009.
- Panova DG. Psychological profile in patients with Crohn’s disease. National Conference of Gastroenterology – Plovdiv. 22-24 October 2009

Contract Nr.27-D/2008 Association of polymorphic variants in regulatory genes, participating in androgen biosynthesis (CYP1B1, CYP19 и SRD5A2), with increased prostate cancer risk in Bulgaria

LEADING SCIENTIST: Elenko Petkov Popov, MD, PhD student

RESEARCH TEAM (Director of Studies): Prof. Chavdar Krumov Slavov, MD, PhD

ORGANIZATION OF PROJECT IMPLEMENT: Dept. of Urology,

RESULTS (abstract):

It has been established that certain SNPs in genes, coding enzymes participating in androgen biosynthesis and metabolism, are associated with increased risk of prostate cancer. We have performed a case-control study of a group of 118 prostate cancer patients and 204 healthy control individuals in order to search for correlation between susceptibility to prostate cancer and SNPs in genes coding CYP1B1, CYP19 and SRD5A2 metabolizing enzymes. The C/C genotype in terms of rs1056837 (OR=2.03, 95% CI=1.27-3.25, p=0.0023), and rs1056837 (OR=2.03, 95% CI=1.27-3.25, p=0.0023), located in CYP1B1 exon 3, is associated with statistically significant two times increased risk of prostate cancer. The analysis of (TTTA)_n in CYP19 intron 4 reveals that only 7/8 (OR=1.82, CI=0.87-3.8, p=0.078) and 7/9 (OR=2.24, CI=0.86-5.86, p=0.077) genotypes have tendency to associate with prostate cancer. In accordance to the results of previous studies, the same tendency exhibits the (TA)₉/(TA)₉ genotype of (TA)_n repeat in SRD5A2 (OR=4.51, 95% CI=0.86-23.62, p=0.064). All other SNPs in CYP1B1, CYP19 and SRD5A2 do not show statistically significant relationship with increased prostate cancer risk. In conclusion, a larger case-control study is necessary to elucidate the association of the studied polymorphisms with prostate cancer risk in the Bulgarian population.

SCIENTIFIC PRESENTATIONS AND PUBLICATIONS:

- Kaneva RP, DL Kachakova, AV Mitkova, EP Popov et al. CYP1B1 polymorphic variants associated with prostate cancer risk in Bulgaria”, European Human Genetics Conference, Vienna, Austria, 23 – 26 May 2009, Abstract book, p. 182.
- Kachakova DL, AV Mitkova, EP Popov et al. “Association of SRD5A2 polymorphic variants with prostate cancer risk in Bulgaria”, 8th Balkan Meeting on Human Genetics, Cavtat, Croatia, 14 – 17 May 2009, Abstracts – to be published.

Contract Nr.28-D/2009 Photodynamic diagnosis and treatment of patients with bladder cancer**LEADING SCIENTIST:** Vassil Vassilev, MD**RESEARCH TEAM (Director of Studies):** Clinic of Urology, UH “Alexandrovka”, Sofia, Bulgaria**ORGANIZATION OF PROJECT IMPLEMENT:** Faculty of Medicine, Dept. of Urology, Clinic of Urology, UMHAT “Alexandrovka”**RESULTS (abstract):**

For a period of one year, we conducted a randomized trial in 76 patients with suspected bladder cancer. In 28 of them /work group/, in which we used photodynamic diagnosis and 48 /control group/, in which is used white-light cystoscopy. Patients were monitored for a period of 1 year. According to the results we obtained the sensitivity of PDD is 97%, compared to 88% of classical cystoscopy. In patients who held PDD-controlled TURB is observed lower recurrence rate and longer recurrence-free survival period. Photodynamic diagnosis is reliable and safe method for diagnosis and treatment of bladder and superior to classical white-light cystoscopy for bladder tumors, especially small lesions and Carcinoma in situ.

SCIENTIFIC PUBLICATIONS AND PRESENTATIONS:

- Vassilev V, Georgiev M, Ianev K, Ormanov D, Panchev P. Photodynamic diagnosis and treatment of bladder cancer. J. URONET, 2008, № 1, 10-16
- Vassilev V, Georgiev M, Ianev K, Ormanov D, Panchev P. Photodynamic diagnosis and treatment of bladder cancer – presentation of the method and movie. XX Anniversary urological symposium “Varna urological days”, Varna, Bulgaria

Contract Nr.17-D/2008 Study of the correlation between the expression of genetic markers in peripheral blood and 24-hour ambulatory blood pressure monitoring values in subjects with diabetes mellitus**LEADING SCIENTIST:** Nikolay Aleksandrov Stoynev, MD**RESEARCH TEAM (Director of Studies):** Assoc. Prof. Cvetalina Tankova**ORGANIZATION OF PROJECT IMPLEMENT:** Clinical Center of Endocrinology, USHATE “Ak.Iv.Panchev”, Dept. of diabetology**RESULTS (abstract):**

The study includes 24 subjects from both sexes (16 males and 8 females), divided in 3 groups: 9 subjects with newly-diagnosed type 2 diabetes mellitus and newly-diagnosed hypertension (group 1), 7 subjects with newly-diagnosed type 2 diabetes mellitus without hypertension (group 2), and 8 subjects with newly-diagnosed hypertension without diabetes (group 3). Gene expression analysis is performed by RT² Profiler™ PCR Arrays Human Atherosclerosis. It includes 84 genes related to the formation of atherosclerotic plaques, 5 housekeeping genes and 3 control RNA fragments. In subjects with diabetes mellitus, 6 genes matched the criteria for increased expression: APOE (in 68,75%), BAX (in 56,25%), ICAM1 (in 75%), NFKB1 (in 56,25%), PDGFB (in 68,75%), PPARA (in 68,75%). No decreased expression in subjects with diabetes was found for any of the genes studied. In subjects with hypertension, no genes with increased levels of expression were found. We identified 4 genes with decreased expression: KDR (in 58,82%), MMP3 (in 58,82%), NPY (in 52,94%), SERPINB2 (in 82,35%). NPY level should be interpreted as associated with obesity in the control group and not with hypertension.

SCIENTIFIC PUBLICATIONS AND PRESENTATIONS:

- Stoynev N et al. Increased expression of COL3A1, IL4, PDGFA and RXRA in peripheral blood of subjects with newly-diagnosed type 2 diabetes mellitus and hypertension – Endocrinology (Sofia), submitted

Contract Nr.12-D/2008 Evaluation of matrix metalloproteinase 9 (MMP-9) as a marker of subclinical atherosclerosis in subjects with prediabetes

LEADING SCIENTIST: Nevena Iankova Chakarova

RESEARCH TEAM (Director of Studies): Assoc. Prof. Cvetalina Tankova

ORGANIZATION OF PROJECT IMPLEMENT: Medical Faculty, Clinical Center of Endocrinology, University Specialized Hospital for Active Treatment in Endocrinology “Acad. Ivan Penchev”, Dept. of Diabetology

RESULTS (abstract):

Cardiovascular risk in different categories of glucose tolerance – normal glucose tolerance (NGT), newly diagnosed diabetes (NDD) 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, hsCRP and serum metalloproteinase 9 (MMP-9). No significant difference in the MMP-9 level was found between the groups with different glucose tolerance. MMP-9 level was significantly elevated in the obese subjects compared to the subjects with normal weight. A significant positive correlation was found between MMP-9 and BMI. Concerning the studied markers a significant positive correlation was found between MMP-9 and hsCRP and a negative one between MMP-9 and HDL-cholesterol. Significant differences in the serum lipids were found for the triglyceride and HDL-cholesterol level. NDD and IGT group presented with significantly increased triglyceride level and decreased HDL-cholesterol level compared to the NGT group while no difference in these two parameters was found between the IFG and NGT group. The two groups with prediabetes showed difference in the HDL-cholesterol level only, which was decreased in IGT. hsCRP assessment showed significantly elevated level of the marker in NDD.

SCIENTIFIC PUBLICATIONS AND PRESENTATIONS:

- Chakarova N, T Tankova, G Kirilov et al. Nontraditional cardiovascular risk markers in prediabetes – evaluation of serum matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) levels. – in press
- Chakarova N, T Tankova, I Atanassova, L Dakovska. Serum lipid and hsCRP levels in prediabetes – impaired fasting glucose (IFG) and impaired glucose tolerance (IGT). *Diabetes Res. Clin. Pract.*, 2009, 86, 56-60.
- N Chakarova, T Tankova, L Dakovska et al. Cardiovascular risk assessment in prediabetes states – evaluation of some nontraditional and classical markers. 9th National Congress of Endocrinology, Plovdiv, 15-17 April 2010. Accepted for oral presentation

Contract Nr.11-D/2008 Plasma chromogranin A assay as a specific marker for the diagnosis of tumours with neuroendocrine origin among patients with adrenal incidentalomas

LEADING SCIENTIST: Dr Vladimir Vasilev

RESEARCH TEAM (Director of Studies): Prof. Sabina Zacharieva

ORGANIZATION OF PROJECT IMPLEMENT: Medical Faculty, Clinical center of Endocrinology “Akad. Ivan Penchev”

RESULTS (abstract):

Adrenal incidentalomas are defined as incidentally found tumours in the course of abdominal imaging studies performed for reasons unrelated to functional assessment of the adrenal glands. Up to 11 % of them may be pheochromocytomas – neuroendocrine tumours originating from the adrenal medulla. Chromogranin A is an effective marker used in the diagnostics and follow-up of neuroendocrine tumours. It is suggested as an alternative to currently available assays as neither its secretion nor its measurement is affected by the drugs used in pheochromocytoma treatment. Aim of the study: To establish the diagnostic sensitivity and specificity of plasma chromogranin A for the identification of neuroendocrine tumours among patients with adrenal incidentalomas. Patients and methods: Data from 48 patients with adrenal incidentaloma, 10 patients with pheochromocytoma and 36 healthy individuals were used. Chromogranin A was measured using radioimmunologic method. Results: The sensitivity of the assay was 100 % and the specificity – 75 %. Statistically significant difference was found between the levels of chromogranin A in the three study groups, as well as positive correlation between chromogranin A and urinary normetanephrines in subjects with pheochromocytoma. Conclusions: Chromogranin A is an effective marker for the identification of pheochromocytomas among adrenal incidentaloma patients. Increased levels in non-functioning adenomas require further investigation.

SCIENTIFIC PUBLICATIONS AND PRESENTATIONS:

- Vasilev VV et al. Chromogranin A in hypertensive patients with non-functioning benign adrenal tumours and patients with pheochromocytoma, 52es Journées Internationales d’Endocrinologie Clinique, H P Klotz, 14 & 15 May 2009, Paris, Poster

- Василев ВВ и др. Хромоградин А при пациенти с хормоненесекретиращи надбъбречни аденоми и пациенти с феохромоцитом, 9ти Национален конгрес по ендокринология, Пловдив, 15-17 Април 2010 г., Доклад
- Vasilev VV et al. Comparison of plasma chromogranin A between patients with essential hypertension, healthy subjects and patients with pheochromocytoma, 20th European meeting on hypertension, Oslo, 18-21 June 2010. Poster

Contract Nr.13-D/2008 Prevalence and characteristics of thyroid dysfunction in patients with primary aldosteronism and adrenal incidentaloma

LEADING SCIENTIST: Joanna Matrozova, MD

RESEARCH TEAM (Director of Studies): Prof. Sabina Zacharieva

ORGANIZATION OF PROJECT IMPLEMENT: Medical Faculty, Clinical center of Endocrinology "Akad. Ivan Penchev"

RESULTS (abstract):

Background. Primary aldosteronism (PA) is the most common form of endocrine hypertension, comprising 5-10 % of hypertensive patients and adrenal incidentaloma (AI) are found in about 4% of the general population. Until now data on the prevalence of thyroid diseases in these patients are scanty. Aim. Investigation of the prevalence, morphological and functional characteristics of thyroid diseases in patients with PA and AI. Methods. A total of 63 cases with PA, 65 patients with AI were investigated, as well as 90 controls with essential hypertension (EH) and 25 healthy controls (HC). Aldosterone, plasma renin activity, metanephrines and free cortisol were analyzed using radioimmunoassay. Results. Higher prevalence of thyroid diseases in PA and AI compared to HC and controls with EH was found (82.5 % vs 52 % vs 73.3 %, $p=0.014$ и 81.5 % vs 52 % vs 73.3 %, $p=0.018$, respectively). The prevalence of thyroid nodules was higher in PA and AI compared to HC and controls with EH (53.9% vs 4% vs 34.5%, $p<0.001$ и 55.4% vs 4% vs 34.5% , $p<0.001$, respectively). There was no difference in the prevalence of thyroid diseases between AI and cases with Conn's adenoma (81.5 % vs 84.6%, $p=0.728$). There was no difference between cases with PA and AI and their respective controls. Conclusions. Higher prevalence of thyroid diseases, and especially of thyroid nodules, was found in in PA and AI compared to healthy controls and controls with essential hypertension. Consequently this implies the hypothesis of a possible common factor of tumorigenesis, a common growth factor or a new mutation, leading to this pathology.

Contract Nr.18-D/2008 Microarray CGH analysis for prognostic markers in cases with high-grade gliomas of central nervous system

LEADING SCIENTIST: Emanuil Naydenov, MD

RESEARCH TEAM (Director of Studies): Asoc. Prof. Christo Tzekov MD, PhD, Dept. of Neurosurgery, UH "St. Ivan Rilski"

ORGANIZATION OF PROJECT IMPLEMENT: 1. Dept. of Neurosurgery, UH "St. Ivan Rilski", Sofia, Bulgaria; 2. Dept. of Medical Genetics

RESULTS (abstract):

The studied group consisted of three women and seven men with average age of 52 years. In 3 of the patients the tumor was localized in temporal region, in 2 – in frontotemporal, in 2 – in parietal, in 1 – in occipital, in 1 – in frontoparietal, and in 1 – in temporoccipital. The onset was with headache in 4 of the cases. The median time between the onset and admission in the clinic was 80 days. Gross-total tumor removal was performed in one patient, in 8 – subtotal, and in 1 – partial. Six of the patients improved after the intervention. One patient deteriorated after the surgery. All patients demonstrated typical histological findings except one who had giant cell subtype of glioblastoma multiforme (GBM). The microarray comparative genomic hybridization (CGH) analysis determined chromosome 10 monosomy in 9 patients, trisomy 7 – in 5, trisomy 20 – in 4. GBMs are genetically heterogenous tumors with different clinical response to standart multimodal treatment regimens. The microarray CGH analysis is a powerful method which can demonstrate the presence of a number of molecular markets with possible predictive value.

SCIENTIFIC PUBLICATIONS AND PRESENTATIONS:

- Naydenov E, Bussarsky V, Nachev S, Hadjidekova S, and Toncheva D: Long-term survival of a patient with giant cell glioblastoma: case report and review of the literature. *Case Rep Oncol* 2009; 2: pp. 103-110
- Naydenov E, Tzekov Chr, Minkin K, Hadjidekova S, Dimova I, Nachev S, Bussarsky V, Romansky K, Toncheva D. Clinical, histological and cytogenetical findings in six cases with primary glioblastoma multiforme. *Khirurgiia* (Sofia). 2009 (article in print, indexed in MEDLINE).
- Naydenov E, Tzekov Chr, Minkin K, Kalev O, Toncheva D, Mirchev N, and Bussarsky V: Ganglioglioma – clinical study on 13 cases. 8thEANO Congress, Barcelona, Spain, September 2008
- Naydenov E, Bussarsky V, Surchev Z, Nachev S, Hadjidekova S, Dimova I, and Toncheva D: Clinical, Histopathological and DNA microarray findings in a long-term-survival patient with glioblastoma. Bulgarian-Japanese Simposium “Genomics and Personalized Medicine” Sofia, Bulgaria, March 2009
- Naydenov E, Tzekov Chr, Minkin K, Bussarsky A, Isakova R, Kalev O, Hadjidekova S, and Toncheva D. Neuroendoscopic management and cytogenetical analysi of subependymal giant cell astrocytoma in a twenty-seven-year-old patient with Bourneville syndrome. 60th Annual Meeting of the German Society of Neurosurgery, Munster, German, May 2009
- Minkin K, Tzekova Chr, Naydenov E, Bussarsky A, Karakostov V, Marinov M, Romansky K, Bussarsky V. Low-grade gliomas presenting with pharmaco-resistant epilepsy: a different subgroup of low-grade gliomas. 60th Annual Meeting of the German Society of Neurosurgery, Munster, Germany, May 2009

Contract Nr.5-D/2008 Quantitative measure of serum HBV DNA levels in patients with protracted and fulminant acute hepatitis B

LEADING SCIENTIST: Dr. Dimitar Todorov Strashimirov

RESEARCH TEAM (Director of Studies): Assoc. Prof. Tatiana Petrova Tcherveniakova, DSc

ORGANIZATION OF PROJECT IMPLEMENT: Medical Faculty, Dept. of Infectious Diseases, Parasitology and Tropical Medicine

RESULTS (abstract):

Measuring serum HBV DNA levels after diagnosing acute hepatitis B at the moment is not a routine procedure. At that stage, however, its kinetics could have a significant prognostic importance for the future development of the infection – recovery from the disease and negativisation of HBV or chronification. Our study included a dynamic examination of HBV DNA in 45 patients with acute HBV infection with different severity of the disease (mild, moderate, severe) and different outcome – recovery, protracted course and fulminant hepatitis with lethal outcome as two forms that differ from the self – limited HBV infection. HBV DNA in serum was found in all patients. It was interesting, that in patients with fulminant course at the beginning relatively high levels of HBV DNA were found / above 10 000 000 IU/ml/ and they were HBeAg $-/-$. In patients, that recover and become HBsAg $-/-$ in the range of 30th, 90th or the 180th day after dehospitalization replication reaches maximal levels in the beginning of the symptomatic phase. With the recovery form the symptoms it falls and its disappearance from the sera of the patients marks the fall of the ALT levels and negativation of the HBsAg. The fall of HBV DNA on the 7th day from the admission to the hospital and the following disappearance in the range of the 60th day proved to be predictive for the course of the infection. In patients with protracted course HBV DNA proved to be with relatively higher levels from the beginning ($p < 0.016$, $F = 6,196$) especially in the HBeAg $+ / +$ cases. They follow a characteristic curve with a fall at the time of dehospitalization and the 30th day afterwards. These levels persist at the time of 90th and 180th day with following chronification. No correlation was found between the HBV DNA levels and the genotype. Our study showed the usefulness of measuring the viremia in patients with acute hepatitis B. Following of the replication showed, that in the majority of cases the elimination of the virus becomes in the first 2 months. The persistence of the viremia on the 60th day necessitates its further examination due to the risk of chronification. High risk for protracted course is observed from the very beginning in the anicteric HBeAg (+) cases with relatively high replication (above 100 000 000 IU/ml)

SCIENTIFIC PUBLICATIONS AND PRESENTATIONS:

- Ivanova A, D Jelev, D Strashimirov, T Tcherveniakova, A Gotzeva, V Lilianova. Prognostic significance of serum HBV DNA follow up after clinical outcome of acute viral hepatitis B. Bulgarian Journal of Hepatogastroenterology 2009; 1:8-10

Contract Nr.6-D/2008 Diagnostic of dental foci and unstimulated whole saliva by patients on haemodialysis, renal transplanted patients and living donors

LEADING SCIENTIST: Maria Dencheva-Garova

RESEARCH TEAM (Director of Studies): Prof. Angelina Kisselova-Janeva, MD, PhD

ORGANIZATION OF PROJECT IMPLEMENT: Faculty of dental medicine, MU - Sofia

RESULTS (abstract):

The aim of the present study was to estimate the dental focal status and unstimulated whole saliva of patients on haemodialysis and renal transplanted patients. Three groups: haemodialysis (n=45), renal transplanted (45) and healthy controls (n=60) were examined. The results give us a reason to generalize, that the caries intensity (I) and its

complications are the highest in group HD. Also the periodontal treatment needs are most complex in the same group. The group TP is described with the highest level of active dental foci, which put a question for long lasting graft survival. There was statistically significant difference in the measurement of unstimulated whole saliva in group HD. On this base we can search relation with caries intensity (I) and his complications. In group K (potential living donors) we estimate a disturbing fact.-71 % have CPI2, i.e. sub and supragingival calculus. In none of the three groups were we able to find a patient with healthy parodont in all sextants-CPI0. On the basis of present data we suggest that the integration of pre and posttransplant dental protocol for this patient's population is not just obligatory, but it would be with significant social and economical importance.

SCIENTIFIC PUBLICATIONS AND PRESENTATIONS:

- Dencheva M. Research of periodontal status and treatment needs by CPITN in patients on haemodialysis and renal transplanted patients JofIMAB, issue: 2009, book 2 16-18 dentistry
- Dencheva M, A Kisselova. Location and sanitation of dental foci in oromaxillofacial area in hemodialysis patients, renal transplanted and living donors. (oral presentation) 18-th Annual Assembly of IMAB and 3-rd National Congress of Immunology. 8 - 11 May 2008, Varna, Bulgaria.
- Dencheva M. Research of periodontal status and treatment needs by CPITN of patients on haemodialysis and renal transplanted patients (oral presentation) 19-th Annual Assembly of IMAB, 7-10 May 2009, Varna, Bulgaria

Contract Nr.2-D/2008 Comparative in vitro study of bactericidal effect of most often used drugs in modern endodontics against microorganisms agents of periodontitis

LEADING SCIENTIST: Vasil Petrov Kalchinov, MD,

RESEARCH TEAM (Director of Studies): Assoc. Prof. Slavcho Krumov Dimitrov, MD

ORGANIZATION OF PROJECT IMPLEMENT: Faculty of Dental Medicine, Dept. of Conservative Dentistry

RESULTS (abstract):

We studied in our research the bactericidal effect of five antimicrobial agents Rockle, Cresophene, I₂/KI, Cupral and Ca(OH)₂ with a high dispersion, using a standard agar diffusion method (an experiment with disks and wells) and a modified agar diffusion method with teeth. We found out through the standard agar diffusion method with disks that I₂/KI has biggest bactericidal effect except for two cases when Cresophene is present. In most cases Ca(OH)₂ has smallest bactericidal effect. Using the method with wells we studied the antimicrobial effect only for Cupral and Ca(OH)₂ with a high dispersion. These agents have almost the same antimicrobial activity except for two cases when Cupral has bigger antimicrobial activity. Using the modified agar diffusion method with teeth, when the drugs are led in the root canals with an application and the test microorganism is E.faecalis no zones of suppressed bacterial growth around the root apexes were detected. When the test microorganism is S.aureus the suppressed zones of have a diameter from 2mm to 4 mm. Using the modified agar diffusion method with teeth, when the drugs are led in the root canals by direct current (only I₂/KI, Cupral, Ca(OH)₂ with a high dispersion) the data indicates that

the antimicrobial agents have commensurable bactericidal effect. The zones of inhibition of bacterial growth formed in this case are very large. They are from 30 to 33.5 mm, when test bacterium is *E.faecalis*, and the zones are from 20.5 to 25 mm when test bacterium is *S.aureus*.

SCIENTIFIC PUBLICATIONS AND PRESENTATIONS:

- Kalchinov VP, SI Dimitrov, M Belcheva. In vitro study of bactericidal effect of antimicrobial agents used in modern endodontics. On-line journal of IMAB, 2009, book 2, part Dentistry, p. 79-83 (www.journal-imab-bg.org).
- Kalchinov VP, SI Dimitrov. Endodontics microflora – sensibility and resistance towards antimicrobial agents, modern ability for influence. Dental Medicine (for review).
- Kalchinov VP, SI Dimitrov, M Belcheva. In vitro study of bactericidal effect of antimicrobial agents used in modern endodontics. 19-th Assembly of IMAB Bulgaria, Varna city, Golden Sands, 7-10 May 2009/poster/

Contract Nr.19-D/2008 Stripping (interproximal enamel reduction) in orthodontic practice

LEADING SCIENTIST: Panagiotis Mihail Kanoupakis

RESEARCH TEAM (Director of Studies): Prof. Valentin Iordanov Moutaftchiev, PhD

ORGANIZATION OF PROJECT IMPLEMENT: Dept. of Orthodontics, Faculty of Dental Medicine, G. Sofiiski 1 St., Sofia 1431

RESULTS (abstract):

Our research work and its results contributed to clarifying the indications and contra-indications for stripping and the methods for improving its application. We determined the indications according to **a.** the shape of dental crown, **b.** angulation of the dental axis, **c.** possibility for teeth movement and **d.** evaluation of the enamel status with a DIAGNOdent laser-fluorescence caries detector. We examined and specified the advantages and disadvantages of the instruments intended for stripping, their different kinds and indications for necessity of unilateral or bilateral stripping implementation. We performed stripping after initial teeth alignment with an appropriate sequence of action by using a technique that minimally harmed the enamel. Usage of modern remineralizing procedures gives the opportunity to increase the defensive mechanism of the teeth after stripping and even to improve the enamel status. The results from our research allow us to claim that a detailed analysis, stripping planning and selection of intact or even weakly demineralized enamel surfaces ensure the successful implementation of stripping within the bounds of the enamel. Appropriate remineralization procedures after stripping eliminate the danger of demineralization of the treated enamel. This confirms the expanded usage of stripping in the orthodontic practice as a method that ensures an optimal orthodontic result and better stability after treatment.

SCIENTIFIC PUBLICATIONS AND PRESENTATIONS:

- Kanoupakis P, V Moutaftchiev. Enamel changes after stripping and evaluation of remineralization /Literature review/. Orthodontic Review, 2008, 10, 2, 17-20.

- Kanoupakis P, M Peneva, V Moutaftchiev. Objective clinical assessment of remineralization after stripping with laser fluorescence /Preliminary research/. *Orthodontic Review*, 2009, 11, 1, 6-13.
- Kanoupakis P, V Moutaftchiev, M Peneva. Evaluation of the enamel status before and after stripping in orthodontic practice. Request for participation in poster presentation in the 7th International Orthodontic Congress of World Federation of Orthodontics, Sydney-Australia, 6-9 February 2010.

Contract Nr.13-D/2009 Clinical and genetic study of the inherited (familial) epilepsy in Roma families from the town of Nova Zagora and Slunchevo village

LEADING SCIENTIST: Sashka Georgieva Zhelyazkova-Glaveeva

RESEARCH TEAM (Director of Studies): Prof. Tournev Ivailo Ljudmilov, MD, PhD, DSc

ORGANIZATION OF PROJECT IMPLEMENT: MU-Sofia, Faculty of Medicine, Dept. of Neurology, UH "Alexandrovska"

RESULTS (abstract):

We identified two large Roma families with inherited epilepsy linked to new loci. The first family belongs to a young endogamous sub-isolate, the Kalderas and contains 18 affected individuals from five generations. We describe an epileptic syndrome of autosomal dominant inheritance and reduced penetrance with onset in the early childhood, febrile seizures, febrile seizures plus, generalized tonic-clonic seizures and focal seizures with semiology consistent with temporal or frontal lobe epilepsy. The familial epilepsy syndrome does not convincingly fit within a known epilepsy syndrome although it does show some features in common with GEFS+. Linkage analysis excluded all previously reported epilepsy loci and identified a novel locus with a significant lod score of 3.84. The second Roma family belongs to the group of the "roma-jerlii" and contains 12 affected individuals from three generations. The disorder segregated as an autosomal dominant trait with incomplete penetrance. The onset of the partial epileptic syndrome was within the first and second decades of life. Most of the seizures were focal dyscognitive seizures frequently evolving to bilateral convulsive seizures. The phenotype is compatible with familial mesial temporal lobe epilepsy. The differential diagnosis includes familial partial epilepsy with variable foci. A linkage analysis is still in progress, but it excluded all previously reported epilepsy loci and identified a novel locus with a significant lod score.

SCIENTIFIC PUBLICATIONS AND PRESENTATIONS:

- Zhelyazkova S et al. "Familial mesial temporal epilepsy in Roma" - 14th Congress of the European Federation of Neurological Society, Geneva, Switzerland, September 25-28, 2010

Contract Nr.15-D/2009 Arterial hypertension and epilepsy. How Antiepileptic drugs influence blood pressure and how antihypertension drugs influence epilepsy

LEADING SCIENTIST: Irina Tsvetanova Stefanova, Specialized Hospital for Active Treatment in Neurology and Psychiatry "St. Naum"

RESEARCH TEAM (Director of Studies): Assoc. Prof. Gergana Gancheva Ganeva, PhD, Specialized Hospital for Active Treatment in Neurology and Psychiatry “St. Naum”

ORGANIZATION OF PROJECT IMPLEMENT: Faculty of Medicine, Dept. in Neurology, Specialized Hospital for Active Treatment in Neurology and Psychiatry “St. Naum”

RESULTS (abstract):

Purpose: Simultaneously researching arterial pressure and the changes in EEG to estimate the dependence between. To prove the necessity of good compensation of hypertonia and epilepsy. To certify the medicine interaction between antiepileptical and antihypertensive drugs. Methods: Simultaneous record of values of arterial pressure by Holter RR and Electroencephalographic changes by EEG examine in real time, assessing the interaction between them. The blood levels of antiepileptical drugs had been examined to estimate the dependence between them and the sort of antihypertensive medicine. 30 patient were assessed: 19 women and 11 men, age between 48-75 years old for both sexes, with diagnose Epilepsy and Arterial hypertonia, who were examined medically for both deceases. Results: It was specified that the arterial hypertonia which is not well treated increases the changes in EEG analysis. Diuretics lower the blood level of antiepileptical drugs and that leads to deterioration of EEG examination. Carbamazepine being enzyme inductors, decrease blood levels of antihypertensive drugs and make the therapeutical results unstable with unacceptable fluctuations of arterial pressure, and reading high values. Conclusion: In the presence of comorbidity it is necessary to specify and individualize the threatment of the patients, the doses and selection of drugs.

Contract Nr.20-D/2009 Preparation and performance of screening for epilepsy in Roma community in Kyustendil

LEADING SCIENTIST: Plamen Vasilev Antimov

RESEARCH TEAM (Director of Studies): Prof. Ivailo Lyudmilov Tournev, MD, PhD, DSc

ORGANIZATION OF PROJECT IMPLEMENT: MU - Sofia Sofia, Faculty of Medicine, Dept. of Neurology, UH “Alexandrovska”

RESULTS (abstract):

We perform the first population based “door to door” epidemiological study of epilepsy in Bulgaria. We developed a specific screening tool which is sensitive enough not to miss an epileptic patient, and enough specific to decrease the number of positives and allow further investigation. The study is performed in four stages. First and second ones – the preparation and performance of the screening, were financed by the present project. Collected data for positives of the screening will be used for estimation of the prevalence of this frequent serious neurological disease. We collected demographic and healthcare data in the preparation stage from public and healthcare institutions in Kyustendil, respectively the Regional Health Insurance Company (44 registrated), the 6th neurologists dispensaries in the town (39 patients), and hospitalized Roma epileptic patients for the last 10 years (49 ones), as well as data from the last census in 2001 when the Roma in Kyustendil were 4 798. We established focus groups of Roma representatives in order to study the conceptions of Roma about epilepsy through a discussion. We used the collected information to develop a specific for the Roma question in the screening tool, concerning complex partial seizures. We developed the rest of the

questions using questionnaires from door to door epidemiological studies of epilepsy in other countries. We validated the questionnaire using 50 epileptic patients Roma and 50 healthy ones. The screening tool was distributed to the Roma population in Kyustendil by three health mediators. All 3 686 citizens of the Roma district Iztok were inquired, 127 were positives from the screening. Every citizen, who had at least one positive answer of the questionnaire, is subject to clinical estimation at the next stages of the study.

Contract Nr.16-D/2009 Investigation of atopy in children with attention deficit hyperactivity disorder

LEADING SCIENTIST: Victor Emanuilov Donev

RESEARCH TEAM (Director of Studies):

1. Prof. Penko Minkov Shotekov, MD, PhD, DSc

2. Assoc. Prof. Penka Ilieva Perenovska, MD, PhD

ORGANIZATION OF PROJECT IMPLEMENT: Dept. of neurology, UH "Alexandrovska", Clinic of Pediatrics

RESULTS (abstract):

The aim of this project was to explore the possible association between IgE-mediated atopy and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). In the study participated 73 children (49 boys and 24 girls) divided into 2 groups: children with ADHD - 39, and a control group - 34. By means of Conners' Parent Rating Scale-Revised Conners' ADHD Index was obtained and the corresponding T-score was calculated. Total serum immunoglobulin E (IgE) levels were measured by ELISA method. Children with positive results (> 150 IU/ml) were tested for allergen-specific IgE. The average T-score for Conners' ADHD Index were: $78,05 \pm 4,8$ for the ADHD group and $59,00 \pm 6,9$ for the control group ($p < 0.001$). The average level of total IgE for the ADHD group was $137,69$ IU/ml ($\pm 48,66$ IU/ml), and for the control group - $123,32$ IU/ml ($\pm 35,82$ IU/ml). Statistically significant correlation was found between the level of total IgE and the T-score of Conners' ADHD Index in both groups: for the ADHD group $p = 0.026$, and for the control group $p = 0.030$. In 19 cases was measured total serum IgE > 150 IU/ml - 13 children with ADHD and 6 controls, for which a test for allergen-specific IgE was conducted. The correlation between parents' assessment of child's behavior and the level of total serum IgE supports the hypothesis of common pathogenetic mechanisms between ADHD and allergic diseases.

Contract Nr.4-D/2009 Serum levels of the omega-3 and omega-6 polyunsaturated fatty acids and the alterations in intestinal inflammation before and after the intake of a probiotic in patients with inflammatory bowel disease

LEADING SCIENTIST: Petar Krasimirov Nikolov, MD, PhD

RESEARCH TEAM: Prof. Zaharyi Alexandrov Krastev, MD, PhD, DSc

ORGANIZATION UNIT: UH "St. Ivan Rilsky", Clinic of Gastroenterology

RESULTS (abstract):

The concentration of linoleic acid in UC was significantly higher ($p=0.037$) than in CD before the probiotic intake. There were no significant differences in the serum PUFAs levels in CD, UC and the control group. In CD patients there was a positive correlation between the concentrations of α -linolenic and linoleic acid (Spearman=0.651; $p=0.009$) and α -linolenic and arachidonic acid (Spearman=0.568, $p=0.027$) before the probiotic intake. There are no such correlations in CD after the probiotic intake. In UC there is a negative correlation between linoleic and arachidonic acid before the probiotic intake (Spearman= -0.535, $p=0.040$), which becomes positive after the intake of probiotic bacteria (Spearman= 0.555, $p=0.032$). In addition to this there is a negative correlation between the concentrations of the linoleic acid before the probiotic intake and the α -linolenic acid after the probiotic (Spearman = -0.516, $p=0.049$). In the control group there is a correlation in the concentrations of α -linolenic and linoleic acid (Spearman=0.661; $p=0.007$) before the probiotic intake.

SCIENTIFIC PRESENTATIONS AND PUBLICATIONS:

- Nikolov P, Svinarov D, Krastev Z. Serum levels of omega-3 and omega-6 polyunsaturated fatty acids in patients with inflammatory bowel disease before and after the intake of a probiotic. *Medicinski Pregled* 2011 (in press)

Contract Nr.14-D/2009 Screening for congenital disorders of glycosylation with the methods isoelectrofocusing and immunofixation of serum transferrin and treatment with neuraminidase for detection of transferrin polymorphisms

LEADING SCIENTIST: Dr. Malina Kiriliva Stancheva-Ivanova

RESEARCH TEAM (Director of Studies): Prof. Ivo Marinov Kremenski, MD, PhD, DSc

ORGANIZATION OF PROJECT IMPLEMENT: Dept. of Pediatrics, UH "Alexandrovska"

RESULTS (abstract):

The method *Isoelectrofocusing of serum transferrin* for screening of congenital disorders of glycosylation was introduced in Bulgarian clinical practice. An individualized protocol was applied. A clinical case with *PMM2-CDG* (CDG-Ia) was revealed for a first time in Bulgaria with the newly introduced method. The 6 year's old boy with *PMM2-CDG* presented with mild mental retardation, microcephaly, facial dysmorphism, concomitant convergent strabismus, pseudobulbar, cerebellar and epileptic syndrome, inverted nipples, inguinal hernia, cryptorchidism, pectus carinatum. The MRI in the early childhood period showed Dandy-Walker malformation. In cultured skin fibroblasts the patient exhibited deficient phosphomannomutase (0.9 mU/mg protein). The sequence analysis showed compound heterozygosity for the common R141H/V231M mutations. The authors applied for a first time in Bulgaria PCR amplification and sequence analysis, FISH and MLPA for DNA analysis of 23 patients with *EXT1/EXT2-CDG*. There were found 14 mutations of *EXT1* and *EXT2* gene of which 10 are new. They were registered in the European database: Multiple Osteochondroma Mutation database-Leiden Open Variation Database (<http://medgen.ua.ac.be/LOVD>). The following new symptoms of the disease were observed: mild mental retardation, facial dysmorphism, cryptorchidism and deficiency

of the humoral immunity. For a first time in our country were analysed the family history, ethnic and geographic origin, onset of disease, clinical and molecular data in patients with EXT1/EXT2-CDG.

For deepening the knowledge of metabolic disorders in children and particularly congenital disorders of glycosylation with the approval of the authors Johannes Zschocke и Georg Hoffmann the manual of pediatric metabolic diseases "Vademecum metabolicum" was translated from French to Bulgarian language.

SCIENTIFIC PUBLICATIONS AND PRESENTATIONS:

- Stancheva MK. Clinical spectrum and therapy of deficit of phosphomanose isomerase -MPI-CDG (CDG-Ib).-Gastroenterology, 40, 2009, 2, 3-12.
- Stancheva MK et al. Multiple osteochondromas –with contribution for 19 Bulgarian families. Bulg Med J, 3, 2009, 1, 41-45.
- Stancheva MK et al. Isoelectric focusing of serum transferrin in Bulgarian Pediatric practice.-Bulg Med J, 3, 2009, 3, 26-33.
- Stancheva MK. Congenital disorder of glycosylation Ia (CDG-Ia).- Bulg Med J, 3, 2009, 3, 21-25.
- Stancheva MK et al. Congenital Disorder of Glycosylation Type- Ix-First Case in Bulgaria.-In: Together for integrative approach to rare diseases. Fourth Eastern European Conference for rare diseases and orphan drugs. Plovdiv, Studio Grif Ltd, 2009, 208.
- Stancheva MK et al. Multiple osteochondromas-with contribution of 19 Bulgarian families. In: Together for integrative approach to rare diseases. Fourth Eastern European Conference for rare diseases and orphan drugs. Plovdiv, Studio Grif Ltd, 2009, 209.
- Stancheva MK. Molecular genetic analysis of Multiple osteochondromas in Bulgarian patients. In: Together for integrative approach to rare diseases. Fourth Eastern European Conference for rare diseases and orphan drugs. Plovdiv, Studio Grif Ltd, 2009, 116-119.
- Stancheva MK. Dystroglycanopathies (review).-Bulg Med J, 2010, 2
- Stancheva MK et al. Clinical and molecular genetic analysis of patients with EXT1/ EXT2-CDG in Bulgaria. Journal of Inherited Metabolic Diseases, October, 2010
- Stancheva MK et al. Congenital Disorder of Glycosylation Type- Ix-First Case in Bulgaria. Fourth Eastern European Conference for rare diseases and orphan drugs. Plovdiv, 13-14 June, 2009, Poster 61.
- Stancheva MK et al. Multiple osteochondromas-with contribution of 19 Bulgarian families. Fourth Eastern European Conference for rare diseases and orphan drugs. Plovdiv, 13-14 June, 2009, Poster 62.
- Stancheva MK. Molecular genetic analysis of Multiple osteochondromas in Bulgarian patients. Fourth Eastern European Conference for rare diseases and orphan drugs. Plovdiv, 13-14 June, 2009, oral presentation.
- Wuyts W, MK Stancheva, T Sokolov, I Kremenski, E van Hul. Molecular genetic analysis of multiple osteochondroma in Bulgarian patients. European Human Genetics Conference 2009, 23.05-26.05. 2009, Vienna, Austria, Poster No P13.26.

- M Stancheva, I Kremenski, M Apostolova, J Jaeken, E van Schaftingen, G Matthijs, V Bojinova, B Radeva, P Perenovska, N Ivanova, K Vladimirova, R Vajarova, D Todorova. A clinical case with PMM2-CDG and Dandy-Walker malformation. IV- International meeting on congenital disorders of glycosylation, 11-12 January, 2011, Leuven, Belgium, poster presentation.
- M Stancheva, T Sokolov, W Wuyts, E van Hul, I Kremenski, B Vladimirov, B Radeva, P Perenovska, A Mihova. EXT1/EXT2-CDG- report of 22 Bulgarian patients. IV- International meeting on congenital disorders of glycosylation, 11-12 January, 2011, Leuven, Belgium, poster presentation.

Contract Nr.10-D/2009 Bone turnover markers in patients with cystic fibrosis

LEADING SCIENTIST: Dr. Bojana Ivanova Naidenova-Stoeva

RESEARCH TEAM (Director of Studies): Prof. Ivanca Ognianova Galeva, MD

ORGANIZATION OF PROJECT IMPLEMENT: MU-Sofia, Faculty of Medicine, University UH "Alexandrovska"; Dept. of Child Disease.

RESULTS (abstract):

In the research project, the difference between the processes of bone formation and bone resorption in two groups – one of patients, one of healthy controls, was investigated. It was established a statistically significant and increased level of the markers of bone formation in patients, probably as a compensative reaction of the organism to the increased bone resorption (comparing the median levels of β Cross Laps in the two groups). This difference stays constant when only men from the two groups were compared, while there is no such difference between women. Only in the group of patients-men there is a significant evaluated levels of β Cross Laps, compared with the median levels in patients-women and less increased NMid Osteocalcine and AP. Increasing the age of patients, the levels of the investigated markers i.e. NMid Osteocalcine decrease. This is not found out in the group of the controls. NMid Osteocalcine is in positive relation with AP in the two groups, and that confirms the fact that the growth of AP returns for its bone fraction. The increase of β Cross Laps is related with the increase of NMid Osteocalcine.

SCIENTIFIC PUBLICATIONS AND PRESENTATIONS:

Having in mind the frequency of Cystic Fibrosis in Bulgaria and the fact that the most of patients are children, the difficult acquaintance of the controls, need of informed compliance of the two parents in case of patients under 18 years, it was impossible the made of scientific publications and presentations to this moment. Such scientific publications and presentations will be realized later.

Contract Nr.21-D/2009 Dynamics of perioperative hemostaseological disorders of the biliary tract operations in patients with obstructive jaundice

LEADING SCIENTIST: Dr Nina Dimitrova Shaqiri

RESEARCH TEAM (Director of Studies): Prof Dimitar Karadimov, MD, PhD

ORGANIZATION OF PROJECT IMPLEMENT: Department of anesthesiology and intensive care, UH "Queen Gioanna – ISUL", Sofia

RESULTS (abstract):

The aim of this study is to analyse the dynamics of perioperative hemostaseological changes in three groups of 20 patients in each group: with obstructive jaundice – with malignant and benign genesis of obstructive jaundice; and without jaundice. Dynamics of perioperative hemostaseological changes in patients with malignant and benign genesis of jaundice were evaluated by several indicators - PT, APTT, fibrinogen, plasminogen, antiplasmin, AT III, Factor XIII, Factor VII, D-dimer, examined preoperative, postoperative, on the third and fifth postoperative days. Protein C and factors II, V, VII and X – preoperatively. Vitamin K deficiency was differently manifested - a reduction of PT (in %) and a variable reduction of vitamin K dependent factors - II, VII, X and protein C up to 50% of the normal values. Reduction of these factors is highly shown in patients with severe and prolonged cholestasis. There is a temporary increasing of PT and VII factor up to the 3-5th day in the postoperative period. By reducing the degree of bilirubinemia and with the conducted replacement therapy with vitamin K, the values are normalized. In 6 patients with choledocholithiasis - PT was significantly increased to 134%, with simultaneous increase in prothrombin fragment F1 +2 and vitamin K dependent factors - II, VII and X. Factor X reached a 100% increase to the normal value. These cases were considered to be clear hypercoagulability condition, the causes of which are possibly due to additional pathophysiological reasons. Preoperative factor V was reduced in case of prolonged and severe cholestasis. Factor XIII is not reduced with obstructive jaundice. There is a reduction during the postoperative period when severe inflammatory changes are observed, simultaneously expressing strong decrease of PT and fibrinogen, prolonged aPTT, as well as a severe hypoproteinemia and hypoalbuminaemia. The reason probably is a impaired protein synthetic function of the liver. However, it does not reach the risk of bleeding values (<30%). A normalisation of the slightly reduced levels of Factor XIII is achieved by the fifth postoperative day with an uncomplicated postoperative period and recovery of the liver function. Plasma replacement therapy assisted the process. Factors V and XIII are indicative of the degree of hepatic dysfunction. Patients with malignant genesis of jaundice show hypercoagulability with suppressed fibrinolysis, regardless of the deficit of vitamin K dependent factors. Those changes are particularly shown in severe extra- and intrahepatic cholestasis, as well as an overlay of additional inflammatory processes. Expressions of hypercoagulability changes are extremely high levels of prothrombin fragment F1 +2 (values up to 1890 pmol/l), D-dimers (values up to 7500 ng/l), reduction of AT III (values up to 41%), fibrinogen (values up to 921 mg/dl), and lower preoperative values of prothrombin C (values up to 45%). Plasminogen was also reduced to varying degrees (values up to 35%), while the alfa2-antiplasmin showed no significant abnormalities. Pathological values are maintained to the fiftieth postoperative day (hypercoagulability and impaired fibrinolysis). These pathophysiological changes are treated as I - II stage of DIC from a laboratory point of view. Laboratory increased values of D-dimers and prothrombin fragment F1 +2 without the development of the clinical picture of thromboembolism could be treated as a state of pseudo-DIC. There is a normal preoperative condition of haemostasis for most of the patients in the group without a jaundice, while those groups with benign of jaundice show preoperative hypercoagulability. In both groups there are hypercoagulability changes in the postoperative period caused by surgery, and activation of fibrinolysis, starting from the third to the fifth postoperative days. When inflammatory changes are added – cholecystitis, cholangitis –

preoperative hipocoagulability or hypercoagulability and postoperative hypercoagulability occur to the observed fifth postoperative day, and inhibited fibrinolysis occurs pre- and postoperatively, again it is observed to the fifth postoperative day. Hemostatic markers that we used give us a clearer idea of the developing hemostatic abnormalities. Factor XIII can be used as another indicator of liver function, as well as in the case of an unexplained bleeding. Markers of hypercoagulability and the risk of developing thrombotic complications – AT III, prothrombin fragment F1 +2, D-dimers – can be used both to assess the severity of the haemostatic changes in these patients, the stage of DIC, but also the duration of thromboembolic prophylaxis. Thromboembolic prophylaxis with patients with malignant genesis of jaundice is mandatory. When there is non-radical removal of the tumor, those preventive measures should continue in the outpatient period, in view of ongoing hemostatic changes induced by and due to a malignant process. Prothrombin fragment F1 +2 and D-dimer can serve as markers of the efficacy of the thromboembolic prophylaxis, and AT III and plasminogen – for the state of fibrinolysis. Thromboembolic prophylaxis should also be performed for patients at risk with jaundice of benign origin, particularly in inflammatory processes of the biliary system until the inflammation is under control and the cholestasis parameters are normalized. The diversely developing perioperative changes in hemostasis are dependent on the etiology, pathogenesis, duration of the jaundice, and the accompanying inflammatory changes in the biliary system. Possible additional factor could be the accompanying systemic diseases of the patient affecting the hemostatic system. This shows how difficult the assessment of the state of the hemostatic system is. This assessment should be individualized for each patient.

Contract Nr.1-D/2009 Determine the role of NT -pro BNP and Troponin I as a markers assessing cardiovascular toxicity in cancer patients during chemotherapy. Comparison of obtained results with the echocardiographic findings

LEADING SCIENTIST: Dr. Bozhidar Krastev Krastev

RESEARCH TEAM (Director of Studies):

ORGANIZATION OF PROJECT IMPLEMENT: UH “Tsaritsa Yoanna”, University Clinical Centre of Emergency Medicine, Dept. of Cardiology

RESULTS (abstract):

Cancer treatment with chemotherapy (ChT) may induce acute and/or chronic cardiac damage. This could lead to significant complications, quality of life violations and increased cardiovascular morbidity and mortality. Early assessment of cardiac dysfunction during ChT using echocardiographic parameters and biomarkers. Seventy five patients were included in the study. Conventional and PW-Tissue Doppler imaging echocardiography before ChT, 6 months and 1 year later was performed. Peak systolic, early diastolic and late diastolic velocities at the medial mitral annulus (Sm, E'm and A'm) and lateral mitral annulus (Sl, E'l and A'l) were registered. NT - Brain natriuretic peptid (BNP) and troponin were measured. During follow-up impairment of left ventricular (LV) systolic function was not observed. E'm decreased from 7.90 ± 0.28 cm/s to 7.09 ± 0.28 cm/s at 6-th month ($p=0.004$) and to 6.85 ± 0.29 cm/s at 1 year ($p=0.001$). E/E'm ratio increased from 10.04 ± 0.31 to 11.40 ± 0.40 and 12.10 ± 0.41 , respectively ($p<0.001$). E'l decreased from 10.45 ± 0.38 cm/s to 9.63 ± 0.34 cm/s at

6-th month ($p=0.01$) and to 8.99 ± 0.38 cm/s at 1 year ($p<0.001$). Levels of NT - BNP increased significantly from 48.81 ± 41.92 pg/ml to 94.00 ± 134.04 pg/ml ($p=0.04$). No significant changes was registered in troponin throughout the study. Changes in LV diastolic function were detected in asymptomatic patients with preserved ejection fraction after ChT. Regular assessment of cardiac function is advisable for monitoring cardiotoxicity and guiding ChT.

SCIENTIFIC PUBLICATIONS AND PRESENTATIONS:

- Krastev BK, VI Tzekova, R Krasteva, M Koleva, NI Zlatareva, AR Goudev. Assessment of cardiovascular risk factors and overall morbidity in cancer patients. *Bulgarian Cardiology*, 2009, т.15;1:27-31.
- Krastev BK, ET Kinova, B Pencheva, R Mihailov, S Kiurkchiev, E Ivanova, NI Zlatareva, AR Goudev. Biomarkers for early diagnosis of cardiotoxicity during. *Medical review. Cardio-vascular disorders*. 1, 2010; 3:10.
- Krastev BK, ET Kinova, NI Zlatareva, AR Goudev. Doppler echocardiographic predictors of cardiotoxicity in cancer patients during chemotherapy. *Bulgarian Cardiology*, 2010 – in press
- Krastev BK. Cardiomyopathy in patients on chemotherapy. Symposium of the Working Group on cardiomyopathies. Sofia, Tokuda Hospital, March 2009
- Krastev BK, AR Goudev. Predictors of cardiotoxicity in cancer patients during chemotherapy. *Association Heart - Lung, VIII conference, Varna, 29-30.05.2009*
- Krastev BK, ET Kinova, B Pencheva et al. Biomarkers for early diagnosis of cardiotoxicity during chemotherapy. XII-I National Congress of Cardiology, resort Albena, Varna, 07-10.10.2010
- Krastev BK, ET Kinova B Pencheva et al. Biomarkers for early diagnosis of kardiotsichnost in chemotherapy. XII-I National Congress of Cardiology, resort Albena, Varna, 07-10.10.2010.
- Krastev BK, ET Kinova, NI Zlatareva, AR Goudev. Early detection of chemotherapy-related cardiotoxicity. EUROECHO. Copenhagen, 8-11.12.2010

Contract Nr.5-D/2009 Microvascular angina in women- SPECT CT assessment and analysis of some markers for myocardial ischemia, endothelial dysfunction and hormonal disbalance

LEADING SCIENTIST: Svetlin Nedkov Tsonev, MD

RESEARCH TEAM (Director of Studies): Prof. Temenuga Donova, MD, PhD

ORGANIZATION OF PROJECT IMPLEMENT: Dept. of Internal diseases, UH "Alexandrovska", Clinic of Cardiology

RESULTS (abstract):

The current study use a multi-approach method combing questionnaires, laboratory an instrumental methods. Results point out that in patients who fulfill criteria for CSX have the following characteristics:

I. Severe defects in perfusion from SPECT CT commonly are not followed by disorders in myocardial kinetics and most and usually are manifest at exertion. There is no adequate increase in EF of LV at exertion in patients with CSX and the particular reason is a diastolic dysfunction assessed by PFR.

II. Circadian balance of the vegetative nervous system in patients with CSX is similar to healthy controls but there are particular differences compared with patients with IHD. The following particular profile is typical for patients with CSX:

1. There is a suppressed reactivity of the nervous system balance;
2. lower level of the parasympathetic tone and higher of the sympathetic tone in comparison with the levels of the autonomous balance in healthy women, are the characteristics of the particular disorder of the ACC in women with CSX.

One of the main pathoetiologic mechanisms of the particular changes in CSX probably is the imparted hormonal balance. Main results from the current studies point out a strong tendency for higher activity of E_{α} in those patients compared with patients with ischemic heart disease. All these correspondence with findings that there is proven estrogen deficiency in patients with CSX.

SCIENTIFIC PUBLICATIONS AND PRESENTATIONS:

- Tsonev SN, T Donova, M Garcheva, M Matveev. Preliminary Results of Assessment of Systolic and Diastolic Function in Patients with Cardiac Syndrome X Using SPECT CT. BIOautomation, 2009, 13 (4), 89-96.
- Matveev M, SN Tsonev, R Prokopova, T Donova. Assessment of Autonomic Cardiac Control in Women with Cardiac Syndrome X using Time Related Autonomic Balance Indicator. Computing in Cardiology 2010; 37:1047-1050.
- Tsonev SN, T Donova, M Garcheva, M Matveev. Preliminary Results of Assessment of Systolic and Diastolic Function in Patients with Cardiac Syndrome X Using SPECT CT. First National Conference with International Participation on Biomedical and Bioprocess Engineering, Bulgarian Academy of Sciences, Sofia, Bulgaria, December 3-4, 2009.
- Tsonev SN, T Donova, M Garcheva, M Matveev. Assessment of Perfusion and Kinetics of Left Ventricle in Patients with Cardiac Syndrome X Using SPECT CT IV Macedonian Congress of Cardiology. Ohrid, Macedonia. 2-4 June 2010 year.
- Tsonev SN, T Donova, M Garcheva, M Matveev. Assessment of Perfusion and Kinetics of Left Ventricle in Patients with Microvascular angina Using SPECT CT. 20th European Meeting on Hypertension, Oslo, Norway, June 18-21, 2010
- Tsonev SN, T Donova, M Garcheva, M Matveev. Specific abnormalities in autonomic cardiac control in women with cardiac syndrome X. II. № 68 XII Национален конгрес по кардиология 2010. К.к. Албена, Варна.

Contract Nr.9-D/2009 Personality and serotonin level in patents with ulcerative colitis and Crohn's disease

LEADING SCIENTIST: Dobriana Gueorguieva Panova

RESEARCH TEAM (Director of Studies): Prof. Zaharii Krastev, MD, PhD

ORGANIZATION OF PROJECT IMPLEMENT: UH "St. Ivan Rilski", Clinic of Gastroenterology

RESULTS (abstract):

Inflammatory bowel disease (IBD) includes Crohn's disease (CD) and ulcerative colitis (UC). They are chronic, systemic diseases of gastrointestinal tract without sufficient treatment. We found out that 65.5% of patients with IBD have neurotic symptoms. 80% of patients in exacerbation were neurotic and 50% of patients in remission were neurotic too. In contrast the serotonin levels were not raised in patient with CD nor with UC, so it can not be used as a marker in IBD. The level of neuropeptid Y was higher in IBD individuals compared to healthy people, but we found not statistical difference between exacerbation or remission, nor between CD and UC. Further studies are needed in this area.

SCIENTIFIC PUBLICATIONS AND PRESENTATIONS:

- Panova DG. Psychological profile in patients with Ulcerative colitis and Crohn's disease. National congress of gastroenterology in Romania, Craiova. 09-11.06.2010, 138.

Contract Nr.17-D/2009 Study of sFas and sFasL in subjects with diabetes mellitus type 2 and hypertension

LEADING SCIENTIST: Nikolay Aleksandrov Stoynev, MD

RESEARCH TEAM (Director of Studies): Assoc. Prof. Tsvetelina Ivanova Tankova, MD, PhD

ORGANIZATION OF PROJECT IMPLEMENT: Faculty of Medicine, Clinical Center of Endocrinology, USHATE "Ak.Iv.Penchev", Dept. of diabetology

RESULTS (abstract):

No differences in sFas were found between the three groups. Serum sFasL has lower levels both in group 1 ($p < 0,001$) and group 2 ($p = 0,008$) as compared to the control group, and no difference is observed between the two groups with hypertension. Anthropometric parameters differ significantly between groups, but no correlation of either sFas or sFasL with the anthropometric parameters is found. We found some correlation of sFasL with the age of the patients ($r = -0,187$, $p = 0,04$). Considering the greater age of group 1 ($p = 0,004$ vs Group 2; $p < 0,001$ vs control group) we studied 3 age-matched groups. As in the analysis of the full number of patients, no differences in sFas were found between the three groups. Serum sFasL has lower levels both in group 1 ($p = 0,001$) and group 2 ($p = 0,026$) as compared to the control group, and no difference is observed between the two groups with hypertension. The differences in the anthropometric parameters are less marked than in the analysis of the full number of patients.

SCIENTIFIC PUBLICATIONS AND PRESENTATIONS:

- Stoynev N, G Kirilov, T Tankova. Serum sFas and sFasL levels in patients with type 2 diabetes mellitus and arterial hypertension. Endocrinologia (in press)

Agreement №1-D/2009 to Contract Nr.17-D/2008 Study of the correlation between the expression of genetic markers in peripheral blood and 24-hour ambulatory blood pressure monitoring values in subjects with diabetes mellitus

LEADING SCIENTIST: Nikolay Aleksandrov Stoynev, MD

RESEARCH TEAM (Director of Studies): Assoc. Prof. Cvetalina Ivanova Tankova, Dept. of endocrinology, UH “Iv Penchev”

ORGANIZATION OF PROJECT IMPLEMENT: Clinical Center of Endocrinology, USHATE “Ak. Iv. Penchev”, Dept. of Diabetology

RESULTS (abstract):

The study includes 36 subjects from both sexes (23 males and 13 females), divided in 4 groups: 9 subjects with newly-diagnosed type 2 diabetes mellitus and newly-diagnosed hypertension (group 1), 9 subjects with newly-diagnosed type 2 diabetes mellitus without hypertension (group 2), 9 subjects with newly-diagnosed hypertension without diabetes (group 3) and 9 healthy subjects as a control group (group 4). Gene expression analysis is performed by RT² Profiler™ PCR Arrays Human Atherosclerosis. It includes 84 genes related to the formation of atherosclerotic plaques, 5 housekeeping genes and 3 control RNA fragments. In subjects with diabetes mellitus, 10 genes matched the criteria for increased expression: APOE, BAX, BCL2L1, LDLR, MMP3, MSR1, NFKB1, PDGFB, SPP1 и TGFB2. In subjects with hypertension increased levels of expression were found for FAS. Decreased expression in hypertensive subjects was observed for SERPINB2.

SCIENTIFIC PUBLICATIONS AND PRESENTATIONS:

- Stoynev N et al. Increased expression of COL3A1, IL4, PDGFA and RXRA in peripheral blood of subjects with newly-diagnosed type 2 diabetes mellitus and hypertension (preliminary report) – Endocrinology (Sofia), 4:204-210.
- N Stoynev et al. Altered expression of genes associated with atherosclerosis in peripheral blood of subjects with hypertension and type 2 diabetes mellitus. ESH 2010: 20th European Meeting on Hypertension, 2010, 18-21 June, Oslo, Norway

Contract Nr.6-D/2009 Evaluating quality of life in patients with acromegaly and creating a national acromegaly database

LEADING SCIENTIST (PhD STUDENT): Silvia Zhivkova Vandeva, MD

SUPERVISOR OF THE PhD STUDENT: Prof. Sabina Zacharieva Zacharieva, MD, PhD

ORGANIZATION UNIT: Clinical Center of Endocrinology and Gerontology “Akad. Ivan Penchev”, MU – Sofia, Zdrave 2 St., 1431 Sofia

RESULTS (abstract):

Acromegaly is a rare disease due to a chronic hypersecretion of growth hormone from pituitary adenoma. The late onset of diagnosis and the continuous disease activity are the reason for definitive changes leading to increased morbidity, mortality and low quality of life in patients with acromegaly. For the first time in Bulgaria a profound computer database of acromegaly was created. Up to 2010 742 patients that have been followed-up in the six endocrinology centers of the medical universities have been registered. There was a female

predominance 62,66% vs. 37,33 respectively. The mean age at diagnosis was similar for both sexes 43,68±11,67 vs. 43,4±12,58 for females/males. The maximum incidence rate was reported in the 80s – 2,9 cases/million/year. The prevalence of acromegaly was estimated at 48,38 cases/million. For the first time quality of life of Bulgarian patients was evaluated, using a disease specific questionnaire. Patients were divided in 3 groups – patients fulfilled the questionnaire in dynamics, patients in remission and an independent total group of different patients. The lack of improving scores of the different scales with reaching biochemical remission translates in the presence of other factors influencing quality of life. On the basis of our results, the most probable of these are the disease duration, the treatment modality – radiotherapy, number of surgical interventions, application of somatostatin analogues. In conclusion, the presence of a database provides an enormous source of data for future studies, evaluating the effect of different treatment approaches, mortality, the correlation between mortality and quality of life in the Bulgarian patients with acromegaly.

Contract Nr.7-D/2009 Utility of steroid precursors and plasma chromogranin a for the diagnosis of subclinical hormonal abnormalities among patients with adrenal incidentalomas

LEADING SCIENTIST: Dr Vladimir Vasilev

RESEARCH TEAM (Director of Studies): Prof. Sabina Zacharieva

ORGANIZATION OF PROJECT IMPLEMENT: Clinical center of Endocrinology “Akad. Ivan Penchev”, Sofia

RESULTS (abstract):

Adrenal incidentalomas are defined as incidentally found tumours in the course of abdominal imaging studies performed for reasons unrelated to functional assessment of the adrenal glands. Up to 20 % of patients with adrenal incidentalomas may experience subclinical hormonal disorders either caused by hypersecretion of the adrenal cortex or medulla or by precursor molecules. Aim of the study: To establish the diagnostic characteristics of 11-deoxycortisol, 17-OH progesterone and DHEAS for identification of subclinical hormonal disorders among patients with cortical adenomas as well as the utility of plasma chromogranin A for the detection of neuroendocrine tumours. Patients and methods: Data from 88 patients with adrenal incidentaloma, 13 patients with pheochromocytoma, 60 healthy individuals and 47 patients with essential hypertension were used. 11-deoxycortisol, 17-OH progesterone, cortisol and chromogranin A were measured using radioimmunologic method. DHEAS was analyzed by electrohemiluminiscent immunoassay. Results: Statistically significant elevation of cortisol levels was found in adrenal incidentaloma patients but no difference was detected for the steroid precursors and their ratios. Chromogranin A levels were significantly higher compared to healthy subjects. Sensitivity and specificity of the assay were 100 % and 63 % respectively. Conclusions: The subtle enzyme disorders in patients with apparently inactive adrenal adenomas may cause cardiovascular and metabolic complications and should be considered by physicians when managing these patients. Chromogranin A is an effective marker for the identification of pheochromocytoma among adrenal incidentaloma patients. Increased levels in non-functioning adenomas require further investigation.

SCIENTIFIC PUBLICATIONS AND PRESENTATIONS:

- V Vasilev, J Matrozova, A Elenkova, G Kirilov, S Zacharieva. Comparison of plasma chromogranin a between patients with essential hypertension, healthy subjects and patients with pheochromocytoma, 20th European meeting on hypertension, Oslo, 18-21 June 2010. *Poster*
- Vladimir Vasilev, Dimitar Tcharakchiev, Georgi Kirilov, Iliana Atanassova, Georgi Ganchev, Tanyo Setchanov, Sabina Zacharieva. Epidemiological characteristics of incidentally found non-functioning adrenal adenomas in a single tertiary centre, 9th Scientific Meeting of ENS@T, Turin, 26-27 November, 2010. *Poster*

Contract Nr.2-D/2009 Investigation of Cellular and Humoral Immune Response Before and After Treatment in Patients with Proven Focal Infection of Dental Origin. Registration of the Influences in Immune Status 6 Monts After Exact Sanation of Fields of Disturbances in Oral Cavity

LEADING SCIENTIST: Mariana Petrova Cekova–Yaneva
R.98/12.02.2008.

RESEARCH TEAM (Director of Studies): Prof. Angelina Ilieva Kisselova-Yaneva, DSc

ORGANIZATION OF PROJECT IMPLEMENT: Faculty of Dental Medicine, Dept. of Imaging and Oral Diagnostics

RESULTS (abstract):

The absolute count and the percentage of main lymphocyte subtypes (T, B and NK cells), as well as the levels of major immunoglobulines (IgG, IgA, IgM,) in the blood samples does not have a diagnostic value in patients with chronic odontogenic infection. The chronic odontogenic infection is connected to a general immune activation, shown as:

- Increased expression of the activation marker CD69 on the surface of NK cells in the peripheral blood.
- Increased number CD38 molecules onto the T helper cells in the peripheral blood

The chronic odontogenic infection is connected to a prevalence of Th1 profile of the immune response (increased relation IFN- γ / IL-4). The threatment of focal infection of dental origin does not leads to alteration of the levels of major immunoglobulines and the absolute count and relationship between the main types of circulating lymphocyte subgroups. The threatment of chronic infection of dental origin leads to:

- Decreased level of immune activation.
- Alteration of the cytokine profile from Th1 to Th2 type.
- Increased level of inhibiting regulatory CD4 T cells (CD25highCD127low), which is in reverse correlation with the relation Th1/Th2.

The adequate threatment of focal infection of dental origin which leads to a decrease of the immune activation is a good preventative measure against the development of chronic systemic disturbances. The local activity in the area of the threatened active fields of disturbance of dental origin in healthy patients has shown an increased reactivity during the control tests in 51,5%. The general reactivity of the organism in the same patints established by the levels of the cellular and humoral immune responce has shown thou a significant difference before and after threatment.

SCIENTIFIC PUBLICATIONS AND PRESENTATIONS:

- Cekova-Yaneva MP, A Kisselova, K Decev. Sistematic immune response before and after treatment in patients with proven focal infection of dental origin. Problem of dental medicine, vol. XXXV/2009 – part II, p. 42-51.
- Cekova-Yaneva MP, A Kisselova. Connection between alopecia areata and fields of disturbances of dental origin– case report, Problem of dental medicine, in press.
- Cekova-Yaneva MP. Effect of treating apical periodontitis on serum IL-4, IL-10 and Th1/Th2 cytokine profile, Problem of dental medicine, in press.
Cekova-Yaneva MP. Serum T – regulatory cells (CD25^{hi}CD127^{low}) in chronic oral disease. Problem of dental medicine, in press.
- Cekova MP, A Kisselova. The Role Of Inflammatory Mediators In The Pathogenesis Of Dental Inflammatory Processes – A Review Of The Literature, 20 Annual Assembly of IMAB, Varna, Bulgaria, 6-9 may, 2010, p.28
- Cekova MP et al. Treatment Of Patients With Focal Oral Infection Correlates With High Peripheral Blood Levels Of IL-10, IL-4, IL-2 And CD25^{hi}CD127^{low} T regulatory cells, 20 Annual Assembly of IMAB, Varna, Bulgaria, 6-9 may, 2010, p.28

Contract Nr.18-D/2009 Evaluation of local etiological factors (allergy to dental materials candida infection, changes in saliva and taste changes) in developing Burning mouth syndrome (BMS)

LEADING SCIENTIST: Radost Velikova Velikova

RESEARCH TEAM: Prof. Angelina Ilieva Kisselova-Yaneva, Dsc, Faculty of Dental Medicine, G. Sofiiski 1 St., 1431 Sofia, Bulgaria

ORGANIZATION OF PROJECT IMPLEMENT: Dept. of Oral Diagnosis and Imaging, Faculty of Dental Medicine

RESULTS:

Burning mouth syndrome (BMS) is characterized by a burning mucosal pain without visible signs of mucosal pathology. Many causative factors: local, systemic or psychogenic have been proposed. The aim of this study is to assess the local factors that influence burning mouth sensations. A total of 116 patients (90 females and 26 males) were sent to the Dept. of Oral Diagnostic of the Faculty of Dental medicine for consultation regarding oral discomfort (dry mouth sensation, burning mouth and taste disorders). The patients were divided into three groups BMS, OB, controls. Each patient was interviewed and made history intraoral examination. Patients were tested for allergy to dental materials and electric current was measured. Paraclinical methods included microbiological examination of saliva and throat swabs. Stimulated saliva was investigated by test Saliva check buffer for amount, pH and buffering capacity. Patch tests were made to test allergy showed that 56.3% of the BMS group showed an allergy to at least one of allergens tested in patients in group OB 68.8%, while the control group 41, 4% showed positive results. Our results show microbiological examination in 16.8% of patients with BMS is detected Candida infection. The results of saliva tests showed that the group of patients with BMS is characterized by normal salivation in 40, 7% of cases, the group OB 71,4% a in controls in 57, 1% of the patients. Only 14.1% of BMS patients had increased levels of corrosion potential. The study shows that in

Burning mouth syndrome can not be ruled out involvement of local factors. Careful and thorough clinical and laboratory tests are necessary for diagnosing BMS

SCIENTIFIC PUBLICATIONS AND PRESENTATIONS:

- Velikova,R, A Kiselova. Burning mouth syndrome (BMS) Etiology. Pathogenesis. Classification - Part One. S., Problems of Dentistry, 2009.p.55-57
- Velikova R, A Kiselova. Burning mouth syndrome (BMS) Clinical features. Diagnosis. Treatment - Part Two. S., Problems of Dentistry, 2010 (in press).
- Velikova R, A Kisselova. Evaluation of local etiological factors (candida-infection, hyposalivation, allergy to dental materials, electrical currents) in developing Burning mouth syndrome. 20 Annual Assembly of IMAB, Varna, 6–9 may 2010
- Velikova R, A Kisselova, T Hristova. The usefulness of Hamilton anxiety and depression scale (HAM) in assessing anxiety and depression in patients with Burning mouth syndrome. Varna, 20 Annual Assembly of IMAB, 6–9 may 2010
- Velikova R, M Cekova, A Kisselova. Burning Mouth Syndrome – (BMS). etiology and pathogenesis. Clinical features. Diagnosis, management. – Varna, 19 Annual Assembly of IMAB, 7–10 may 2009

COMPETITION

**„STIMULATION OF SCIENTIFIC RESEARCH IN AREAS OF
EXCELLENCE ACHIVEMENT 2008”**

**„STIMULATION OF SCIENTIFIC RESEARCH IN AREAS OF
EXCELLENCE ACHIVEMENT 2009”**

MEDICO-BIOLOGICAL AREA**Contract Nr.2-S/2008 Effect of isolated from herbals specific caspase inhibitors on signal transductions pathways of model cell systems****LEADING SCIENTIST:** Prof. Vanio Ivanov Mitev, MD, PhD, DSc**RESEARCH TEAM:**

- Assist. Prof. Albena Todorova, PhD
- Assist. Prof. Silvia Georgieva Kalenderova
- Ekaterina Marinova Nikolova, PhD, researcher
- Antonia Rumenova Isaeva, PhD, researcher
- Bistra Rosenova Benkova, PhD, researcher
- Tihomir Todorov, PhD student
- Diana Atanassova Papazova, student
- Ruska Petrova Shushkalieva, student

ORGANIZATION UNIT: Dep. Medical Chemistry and Biochemistry**RESULTS (abstract):**

Water-alcoholic extracts of certain herbs with Bulgarian origin-Tribulus terrestris (TT) Cotinus coggygia, Tanacetum vulgare, Geranium sanguineum (KZ), Cichorium intybus were tested for inhibitor activity against caspase 3. It was found that extract from Geranium sanguineum strongly inhibits enzyme activity. A similar effect was observed for the extract of Tribulus terrestris, but less pronounced. Both extracts were subjected to chromatography to isolate the active inhibitors. From extract of TT was isolated the one inhibitor and from KZ have been identified two substances having inhibitor activity. These substances were tested for inhibitory activity against a set of 10 caspases. The data obtained show that the inhibitor from the TT inhibits virtually all caspases tested in approximately the same level. The inhibitors from KZ showed high specificity against caspase 3 and 7(executive caspases), with three orders of magnitude lower activity towards activation caspase (8 and 9) and practically do not inhibit caspase 1 and 5, which are involved in the regulation of inflammatory processes. The obtained kinetic data showed that inhibitors are of so-called slow-binding type of inhibitors. These initial data give us reason to believe that they are alosteric inhibitors that does not bind to the enzyme active center, but with another portion of the enzyme molecule and thus distorts the active conformation of the enzyme. Investigations to establish the chemical nature of inhibitors were carried out by mass spectrometry. At this stage it was found that isolated inhibitors are polyphenolic substances (kaempferol and dihydroquercetin (taxofolin)) having a glycoside part in its molecule. Binding of inhibitors from KZ with caspase 3 was investigated by bio-computing. The results confirming the alleged alosteric model of inhibition. TT extract was tested on model cell lines. Results showed that the extract has low toxicity to normal cells and activates apoptosis in tumour lines. On the basis of the isolated substances can be developed new products for the treatment of socially significant diseases, that are associated with abnormal course of apoptosis.

SCIENTIFIC PRESENTATIONS AND PUBLICATIONS:

- Benkova B, Lozanov V, Ivanov IP, Mitev V. Evaluation of recombinant caspase specificity by competitive substrates(2009),Analytical Biochemistry 394 (1), pp. 68-74
- B Benkova, V Lozanov, IP Ivanov, C Naydenov, V Mitev. Non conventional HPLC approach for caspase-3 assay by 2-aminoacridone labeled peptide substrate, Anal. Bioanal. Chemistry (submitted)
- B Benkova, V Lozanov, IP Ivanov, L Kasabova, D Svinarov, V Mitev. Isolation of new potential caspase-3 inhibitor from medicinal plant -Geranium sanguineum, (poster) 4th Summer Course on Mass Spectrometry in Biotechnology and Medicine, (July, 2009) Dubrovnic, Croatia.

Contract Nr.1-S/2008 Molecular-genetic studies on the antimicrobial resistance: mechanisms and spread of medically significant bacteria in the last five years in Bulgaria

LEADING SCIENTIST: Prof. Ivan Gergov Mitov, MD, PhD, DSc

RESEARCH TEAM:

- Assoc. Prof. Lena Petrova Sechanova, MD, PhD
- Assoc. Prof. Lyudmila Boyanova Georgieva, MD, PhD
- Assist. Prof. Rayna Tsvetanoava Gergova, MD, PhD
- Assist. Prof. Rumyana Donkova Markovska
- Assist. Prof. Tanya Vasileva Strateva, MD, PhD
- Dafinka Atanassova Momcheva, student

ORGANIZATION UNIT: Medical Faculty, Dept. of Medical Microbiology

RESULTS (abstract):

A survey was made of the distribution and main mechanisms of resistance in problematic strains *Streptococcus pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Helicobacter pylori* and *Moraxella catarrhalis*, causative agents of severe local and systemic infections in the community and hospitals in Bulgaria in the past 5 years (2004-2009), collected by UHs and laboratories of the MU - Sofia, Plovdiv, Varna and Pleven. Microbiological analysis of MIC values and determining the profile of resistance in 443 strains of *S. pneumoniae* tested over the period 2006-2009 showed that penicillin, ampicillin or amoxicillin are still first choice etiotropic agents for pneumococcal infections other than meningitis, while in pneumococcal meningitis these are third-generation cephalosporins - cefotaxime / ceftriaxone. In 170 strains by using PCR, it has been shown that the predominant cause of resistance is the presence of *ermB* gene (62.4%, MLS-type resistance to macrolides, incl. Clindamycin). *Mef E* gene was detected in 32.4% - M-type resistance only to macrolides. Nine strains (5.3%) showed presence of both genes. Efflux mechanism of macrolide resistance, which prevailed in the country until 2005, yielded to broadly currently *MLS_B*-phenotype and genotype, defined by *ermB* gene and modification of the target. The change is due to the prevalence of three current MLS type clones, multidrug resistant, pertaining to serotype 19A, 19F and 6B. Studies of 146 invasive and respiratory strains *S. pneumoniae* isolated during the period 1998 - 2009 from children aged 1 month to 14 years (77% under 5 years) showed 24 serotypes / serogroups. The most common serotypes in Bulgaria are included in the formulation of conjugated pneumococcal vaccines (PCV). The

results showed that the pneumococcal vaccine serotypes included in 7 - and 10- and 13-valent conjugate vaccines, respectively, caused 54.1%, 66.4% and 83% of pneumococcal infections among 146 children studied. The inclusion of 10 - or 13 valent PCV in the national immunization calendar, except a sharp drop in incidence, would lead to limiting the spread of antibiotic resistant strains and molecular genetic clones in Bulgaria. Typing of erythromycin-resistant strains with PFGE showed that in *ermB* gene dominated the following clones: 19A, 19F and 6B of the same serotype, antibiotic-resistant type and PFGE fingerprints. In strains with *mefE* gene prevailed PFGE clones of serotype 14 and 6A. For penicillin-resistant strains of PFGE, two clones of serotype 23F and 9V of *S. pneumoniae* were predominant. Serotypes of these basic macrolides- and penicillin-resistant clones are incorporated in PCV. Primary *H. pylori* resistance was within the range of the European data, slightly higher to amoxicillin and tetracycline and lower to metronidazole in children. The point mutation associated with *H. pylori* resistance to clarithromycin A2143G was three-times more common than A2142G. The frequencies of the resistance to clarithromycin and metronidazole in treated patients were high (>44%). Uncommon multiple (triple and quadruple) antibacterial resistance in *H. pylori* was detected in 3.9% of all strains. A rapid increase in the prevalence of beta-lactamase producing *M. catarrhalis* has been detected during the last years. 115 strains *M. catarrhalis*, isolated from inpatients and healthy individuals were investigated by MICs to 17 antimicrobial agents of different classes. High resistance rate to Penicillin G, aminopenicillins and first generation cephalosporins – (98.26%) was found. All *M. catarrhalis* strains were susceptible to aminopenicillin/inhibitor combinations, Ceftazidime, Cefibuten, Ciprofloxacin and Gentamicin. The susceptibility rates to Azithromycin, Clarithromycin, Tetracyclin and Thrimethoprim/Sulfomethoxazole were reduced in range of 6-9%. Allele PCR experiments revealed in 113 nitrofin disk assay positive *M. catarrhalis* the presence of genes, coding BRO1 or BRO2 beta-lactamases. The overall prevalence of the BRO-1 and BRO-2 enzymes was estimated to be 92,92 % and 7,07% respectively. The presence of *bro1* gene is corresponded to MICs of Penicillin significantly higher than MICs of isolates with *bro2* and *bro1* is prevalent in illness, too. *K. pneumoniae* produced mainly CTX-M-3 ESBL (pI 8.6) and *E. coli* mainly CTX-M-15 (pI 8.8). The strains *E. coli* belonged to one clone A in 56% /2006-2009/. *K. pneumoniae* strains belonged to three main clones/2009/. 312 clinically important strains of *P. aeruginosa* (including problematic nosocomial and strains from sputa of cystic fibrosis (CF) patients) isolated from 8 UHs in Bulgaria during 2002-2009 were studied for antimicrobial susceptibilities (AS) to 17 antimicrobial agents (according CLSI-2007) and frequency of resistance mechanisms. The nosocomial strains (n=210) were resistant to one or more of the antipseudomonal groups of antibiotics, the half of them were multidrug-resistant. The strains isolated during 2006–2008 were significantly more resistant than those obtained from 2002 to 2005 to the following antimicrobials: ceftazidime, 4th generation cephalosporins, aztreonam, carbapenems and amikacin. The predominant portion (66.7%) of strains from sputa of CF patients (n=102) were susceptible to all tested antibiotics. Structural genes encoding class A and class D β -lactamases showed the following frequencies: *bla*_{VEB-1} – 33.1%, *bla*_{PSE-1} – 22.5%, *bla*_{PER-1} – 0%, *bla*_{OXA-groupI} – 41.3%, and *bla*_{OXA-groupII} – 8.8%. The carbapenem resistance was not related to enzyme hydrolysis by class B metallo- β -lactamases and was likely resulted from OprD deficiency and/or active efflux. The molecular-genetic research detected a predominant participation of enzyme mechanisms of β -lactam resistance among the studied strains of *P. aeruginosa* (67% of β -lactamase producers vs. 33% of β -lactamase non-producers). The strains producing β -lactamases were cross-resistant to aminoglycosides and ciprofloxacin. In conclusion, it was established a variety of

resistance mechanisms, in different combination, to the most important antipseudomonal classes of antimicrobial agents: β -lactams, aminoglycosides and fluoroquinolones.

SCIENTIFIC PUBLICATIONS AND PRESENTATIONS:

- Sechanova L, A Alexandrova, I Haydushka, M Sredkova, K Bojkova, I Mitov. Expected impact of Streptococcus pneumoniae conjugated vaccine for prevention of pneumococcal infections among children in Bulgaria. Practical Pediatrics. 2009,3: 3-6.
- Boyanova L, Markovska R, Yordanov D, Marina M, Ivanova K, Panayotov S, Gergova G, Mitov I. High prevalence of virulent Helicobacter pylori strains in symptomatic Bulgarian patients. Diagn Microbiol Infect Dis. 2009; 64 (4): 374-380.
- Boyanova L. Prevalence of multidrug-resistant Helicobacter pylori in Bulgaria. J. Med. Microbiol. 2009; 58 (Pt 7): 930-935.
- I Mitov, T Strateva, B Markova. Prevalence of virulence genes among Bulgarian nosocomial and cystic fibrosis isolates of Pseudomonas aeruginosa. Braz. J. Microbiol. 2010; 41: in press.
- T Strateva, G Petrova, P Perenovska, I Mitov. Bulgarian cystic fibrosis Pseudomonas aeruginosa isolates: Antimicrobial susceptibility and neuraminidase-encoding gene distribution. J. Med. Microbiol. 2009; 58 (5): 690-692.
- Strateva T, I Mitov, D Petrova, P Perenovska. Antimicrobial susceptibility of Pseudomonas aeruginosa respiratory isolates from patients with cystic fibrosis. Science Pulmonology. 2009, I, 31-34
- Strateva T, G Petrova, I Abrashev, R Eneva, S Engibarov, B Markova, I Mitov. Respiratory Pseudomonas aeruginosa isolates from patients with cystic fibrosis: antimicrobial susceptibility and prognostic significance of neuraminidase produced in the evolution of pulmonary infections. VII National Congress of Clinical Microbiology and Infektions of the Bulgarian Association of Microbiologists with International Participation. Interhotel Veliko Tarnovo, 8-10 May 2009: p. 26.
- Strateva T, G Petrova, P Perenovska, I Abrashev, I Mitov. Studies on antimicrobial susceptibility and neuraminidase production of Pseudomonas aeruginosa clinical isolates from patients with cystic fibrosis. X Jubilee National Conference for GPs and paediatricians with international participation. Sunny Beach, 22 - May 24, 2009: p.

Contract Nr.3-S/2009 Metabolism of exogenous induced homocysteine in rats.

A model studies

LEADING SCIENTIST: Prof. Vanio Ivanov Mitev, MD, PhD, DSc

RESEARCH TEAM:

- Silviya Rumenova Ruseva, PhD student, Dep. Medical Chemistry and Biochemistry
- Assist. Prof. Silvia Georgieva Kalenderova, Prof., Dep. Medical Chemistry and Biochemistry
- Ekaterina Marinova Nikolova, PhD, Dep. Medical Chemistry and Biochemistry
- Antonia Rumenova Isaeva, PhD, Dep. Medical Chemistry and Biochemistry

- Petya Pavlova Markova, Dep. Of Physiology
- Deyan Miroslavov Popov, student
- Orlin Orlinov Pavlov, student
- Krasimira Orlinova Atanasova, student

ORGANIZATION UNIT: Faculty of Medicine, Dep. Medical Chemistry and Biochemistry

RESULTS (abstract):

Homocysteine (Hcy) is a sulfur containing amino acid with important physiological functions and high biological significance. Elevated plasma homocysteine concentration is regarded as an independent risk indicator for cardiovascular events and is associated with various diseases including renal dysfunction and neuronal diseases. There are no investigations about the possibility of a relationship between elevated levels of Hcy and its intake from dietary sources. The aim in this study is to investigate metabolism of exogenous Hcy in rats' plasma by mass spectrometry using stable isotope labeling. Experiments were performed in four groups consisted of 7 animals each. The animals included in first (WR) and third group (SHR) received drinking water, whereas rats in second (WR+Hcy) and four group (SHR+Hcy) received stable isotope labeled homocysteine (Hcy d4) 3.47 mg/day, dissolved in drinking water in the course of 5 day. The plasma and urine were analyzed for homocysteine, cysteine, methionine, glutathione, SAH, SAM and their stable isotopes. All analysis were carried out on LTQ Orbitrap[®] Discovery equipped with Surveyor[®] HPLC system and IonMax[®] electrospray ionization module (ThermoScientific Co, USA). The analyses show that exogenous Hcy is metabolized in rats. Obtained data shows that it metabolized by both transmethylation cycle and transsulfonation cycle, because we detected metabolites of exogenous homocysteine – isotope labeled cysteine and methionine. Concentration of plasma content of isotope labeled homocysteine was quantified. There is evidence that isotope loaded cysteine is metabolized to glutathione and probably it is involved in protein synthesis. The results of our study show that exogenous homocysteine is metabolized in the same way as endogenous homocysteine. Thus, consuming food and beverages with high content of homocysteine would lead to influence in health status in patients with metabolic or genetic damage of the homocysteine metabolism.

SCIENTIFIC PRESENTATIONS AND PUBLICATIONS:

- S Ruseva, A Vasileva, D Popov, H Angelov. Investigation of metabolism of exogenous homocysteine in rat's plasma, (poster), X International Congress of Medical Sciences, Sofia 2011
- D Popov, S Ognianova, Ch Angelov, B Iliev, S Ruseva, A Vasileva. Renal excretion of homocysteine after homocysteine loading in spontaneously hypertensive rats (oral presentation) X International Congress of Medical Sciences, Sofia, 2011
- Русева С, Василева А, Лозанов В, Митев В. Мас спектроскопски метод за изследване на метаболитите на хомоцистеин в плазма и урина от пълхове, (лекция), X национална конференция по химия за студенти и докторанти, София, май 2011

ИНДЕКС НА ИМЕНАТА

Аделина Горанова Йосифова	58
Адриана Георгиева Бакалова	79, 128
Албена Иванова Спасова	137
Албена Костова Вълкова-Костанте	194
Албена Първанова Тодорова	61, 65, 102, 106, 152, 165
Албена Тодорова	276
Александра Сашова Александрова	207
Александрина Иванова Влахова	101, 118
Александър Георгиев Стойнев	52, 94, 140
Александър Николаев Доганов	161
Александър Хуго Оскар	39
Алексей Славков Савов	103, 161
Ангела Здравкова Гусийска	185
Ангелина Илиева Киселова	185
Андон Димитров Филчев	189
Андрей Венциславов Киров	106, 152
Анелия Христова Буева	67, 105
Анелия Цолова Кънчева-Белева	96, 157
Антоанета Антонова Антонова	199
Антоанета Иванова Димитрова-Карамфилова	174
Антоанета Мигева Млъчкова	148
Антония Димитрова Петрова	114
Антония Димитрова Сербезова	199
Антония Руменова Исаева	43, 44, 92, 93, 109, 111, 276, 280
Асен Рачев Гудев	172
Асен Христов Коеджиков	76
Ася Йорданова Асенова	217
Ася Стефанова Гладилова	58
Атанас Стефанов Йонков	101
Атанаска Величкова Миткова	59, 62, 100, 117
Атанаска Петрова Еленкова	141, 177
Биляна Георгиева Георгиева	61, 66, 102
Бистра Росенова Бенкова	92, 111, 204, 276
Блага Борисова Рукова	162, 166
Богдан Йорданов Младенов	144
Богомила Петкова Черкелова	118
Божана Иванова Найденова-Стоева	256
Божидар Кръстев Кръстев	173, 260
Бойка Кирилова Маркова	127
Бойчо Василев Ланджов	55
Борислава Минчева Талева	61
Боряна Иванова Николова-Младенова	81, 129

Валентин Иванов Василев	143
Валентина Боянова Петкова	199
Валери Емилов Цветански	132
Валерия Христова Хаджийска	175
Ваньо Митев	43, 44, 45, 59, 61, 66, 68, 69, 92, 93, 100, 102, 106, 108, 109, 111, 112, 117, 276, 280
Ваня Славова	90
Васил Венциславов Василев	172
Васил Георгиев Папанчев	174
Васил Георгиев Хаджидеков	175
Васил Дианов Василев	231
Васил Дончев Дончев	70
Васил Петров Калчинов	243
Васил Пламенов Женков	220
Величка Теодосиева Досева	78
Венера Панталеева Николова	98
Венета Сашова Чамова-Божинова	104
Венцеслав Асенов Бусарски	114
Венцеслав Руменов Атанасов	104, 203
Вера Илиева Дамянова	113
Весела Бисерова Вичева	87
Весела Борисова Николова	113
Весела Васкова Райкова	124, 180
Весела Васкова Узунова-Райкова	147
Весела Иванова Балабанова	82
Весела Иванова Балабанова-Бозушка	131
Веселин Веселинов Петков	46
Веселина Кирилова Вучидолова	119
Виктор Емануилов Донеv	250
Виктория Пламенова Върбанова	213
Виолина Трифонова Стоянова	76
Вихра Крумова Миланова	95, 96, 157
Владимир Атанасов Овчаров	55
Владимир Василев Василев	235, 270
Владимир Илиев Джамбазов	139
Вяра Валентинова Киркова	159
Габриела Петрова Жекова	195
Галина Мильова Гергова	72, 74, 78, 123
Галина Стамова Чанева	193
Галя Марчева Станева	109
Генчо Кръстев Начев	174
Георги Георгиев Кирилов	142, 177
Георги Димитров Поповски	132
Георги Стефанов Лютов	71, 119
Георги Цветанов Момеков	76, 79, 81, 82, 86, 88, 128, 129, 132
Герасим Милчев Китанов	85, 86
Дамян Николов Дамянов	63

Данаил Борисов Петров	138
Даниел Валентинов Йорданов	72, 74, 123, 147, 180
Даниела Любенова Дундарова	88
Даниела Маринова Пехливанова	52, 94
Даниела Мирчева Авджиева	64, 102
Даниела Мирчева Авджиева-Тзавелла	165
Даниела Мирчева Авджиева-Тзавелла	162
Даниела Мирчева Авджиева-Тзавелла	166
Даниела Николова Балтаджиева	137
Даниела Стоичкова Петрова	95
Дарвин Славчев Иванов	79, 81, 128, 129
Дарина Веселинова Константинова	59, 63
Дарина Константинова	109
Дафинка Атанасова Момчева	278
Делян Веселинов Матеев	132
Денислав Косъв Емилов	182
Деница Мирославова Топузова	218
Денка Христова Стоянова	143
Десислава Александрова Александрова	40
Десислава Валентинова Нешева	113, 163, 166
Десислава Георгиева Пенкова	84
Десислава Емилова Миланова	132
Дечо Тодоров Чакъръв	225
Деян Мирослав Попов	116, 281
Диана Атанасова Папазова	276
Диана Атанасова Папазова	46
Диана Петрова Попова	156
Диана Христова Петкова	109
Дилян Валентинов Фердинандов	114
Димитрина Живкова Желева – Димитрова	85
Димитрина Живкова Желева-Димитрова	86
Димитрина Кирилова Димитрова	98
Димитър Георгиев Петков	174
Димитър Тодоров Йовчев	182
Димитър Тодоров Страшимиров	240
Димитър Хинков Аламанов	228
Динко Стоянов Захариев	143
Добриана Георгиева Панова	228, 264
Добринка Кирилова Иванова	127
Дора Георгиева Ангеличева	108
Дорета Валентинова Вангелова	50
Драга Иванова Тончева	58, 64, 113, 162, 167
Екатерина Кръстева Кожухарова	131
Екатерина Маринова Николова	43, 109, 276, 280
Елена Викентиева Елефтерова	160
Елена Тодорова Кинова	172

Еленко Петков Попов	117, 230
Елиза Иванова Тюфекчиева	59
Елица Рашкова Герова	119
Елица Чавдарова Бечева	58
Елка Бориславова Йорданова-Попова	40
Елка Николаева Радева	186
Емануил Страхилев Найденов	238
Емил Влайков Воденичаров	194
Емил Георгиев Симеонов	67, 104
Емил Костадинов Вълчев	63
Емилия Гошова Карова	188
Жанина Стамова Павлова	189
Жасмина Валентинова Миронова	184
Живка Цочева Карагъзова	160
Здравка Пенчева Абаджиева	142
Здравко Асенов Каменов	140
Златина Красиминова Коканова-Недялкова	209
Зора Йорданова Георгиева	84
Зорка Начева Рамшева	140
Зорница Валентинова Младенова	181
Зорница Ганчева Каменарска	60, 99
Зоя Ангелова Спасова	69
Ива Стефанова Христова	178
Ива Христова Стоева	143
Ивайло Людмилев Търнев	108
Иван Георгиев Пожарлиев	76
Иван Гергов Митов	124, 277
Иван Йорданов Чалъков	170
Иван Константинов Чакалов	71, 116
Иван Николов Терзиев	170
Иванка Исталианова Димова	58, 166
Иванка Исталианова Димова	64, 162
Иванка Костова Стамболова	193
Иванка Петкова Синигерска	104
Ивелина Милчева Чонева	55, 175
Иво Маринов Кременски	39, 60, 62, 67, 100, 104, 105, 118, 139, 161
Иво Сашков Асенов	135
Иво Христов Иванов	76
Илиана Анатолиева Александрова	41, 91
Илиана Илиева Йонкова	84, 132
Илина Николаева Кръстева	82, 87
Илия Димитров Цеков	114
Илия Манолов Илиев	88
Илия Цветанов Ватев	113
Илиян Георгиев Бахчеджиев	173
Ирена Димитрова Костадинова	175

Ирена Мешолам Брадинова	104
Ирина Цветанова Стефанова	247
Ирини Атанас Дойчинова	57
Искра Антонова Антонова	84, 132
Йоанна Александрова Матротова	237
Йовка Любенова Спиридонова	156
Калин Кирилов Шияков	150
Калинка Коприварова	168
Калинка Лазарова Пенкова	137
Камен Георгиев Коцилков	78, 182
Камен Николаев Цачев	164
Каролина Дошева Любомирова	194
Катерина Илионова Стамболиева	135
Катя Николаева Тодорова	161
Катя Николова Тодорова	164
Колечка Веселинова Шопова	197
Константин Николов Рамшев	140
Красимир Цветков Минкин	222
Красимира Генова	184
Красимира Орлинова Атанасова	119, 281
Красимира Симеонова Якимова	46
Кристина Христова Попова	197
Крум Крумов Христов	45
Кунка Николова Каменарова	39
Кунчо Велев Кунев	156, 170
Лена Петрова Сечанова	78, 124, 277
Лилия Александрова Витанова	41, 91
Лилия Даковска	142
Лъчезар Динчов Трайков	158
Лъчезар Колев Сурчев	48
Любена Георгиева Андонова	178
Любка Павлова Танчева	46
Любомир Асенов Дурмишев	60, 99
Любомир Димитров Раев	76
Людмила Борис Астасиди	50
Людмила Боянова Георгиева	70, 72, 74, 78, 123, 278
Людмила Владимирова Матева	68, 69, 112
Магдалена Иванова Лесева	127
Магдалена Спасова Кондева-Бурдина	87
Мадлен Нестерова	90
Майда Михайлова Митова-Тихолова	181
Майда Михайлова Тихолова-Митова	178
Майя Дянкова Маркова	98
Малина Кирилова Станчева-Иванова	253
Малина Миткова Банкова	41
Маргарита Радославова Райчева	158

Маргарита Христова Караианова	79
Мариана Генова Петрова	164
Мариана Петрова Генова	161
Мариана Петрова Цекова-Янева	185, 271
Мариета Димитрова Белчева	187
Мария Борисова Иванова	104
Мария Георгиева Николова	194
Мария Иванова Димитрова	193
Мария Иванова Петрова	159
Мария Колева Тодорова	140
Мария Костадинова Янева	177
Мария Костадинова Янева-Кемерова	142
Мария Красиминова Цветкова	54
Мария Лозанова Вълчева-Трайкова	50
Мария Петрова Тодорова	136
Мария Стоянова Денчева-Гарова	241
Мария Христова Христова	222
Мария Христова Христова	161
Марта Балева	152
Марта Петрова Балева	136, 140, 160
Мартин Николаев Марков	134
Мая Владова Гълъбова	63
Мая Григориевна Ляпин	194
Мая Кичева	148
Мая Петрова Кавлакова	79, 128
Мая Рашева Рашкова	151, 168
Миля Василева Власковска	48, 53
Милен Венциславов Димитров	199
Милен Константинов Предовски	172
Милена Георгиева Янчева-Стойчева	195
Милена Димитрова Пенева	152, 168
Милена Красиминова Николова	136
Милка Аспарухова Нашар	48, 53
Милко Димитров Милев	54
Милко Милев	48
Мина Иванова Ангелова	157
Мирелла Христова Рангелова	143
Мирослава Георгиева Варадинова	50, 211
Митка Константинова Мичева	87
Момчил Антонов Николов	104, 118
Надка Иванова Бояджиева	50, 90
Надя Петрова Найденова	181
Наталия Христова Грънчарова	154
Невена Костова Цачева-Христова	194
Невена Янкова Чакърлова	234
Нели Петрова	197

Нели Стоянова Корсун	181
Николай Александров Стойнев	232, 265, 267
Николай Георгиев Василев	76
Николай Дамянов Данчев	76
Николай Златков Кълвачев	178
Николай Константинов Цанков	60
Николай Миленов Христов	191
Николай Светославов Янев	48, 53
Николай Стефанов Генов	177
Нина Димитрова Шачири	257
Нина Тонева	152, 168
Огнян Борисов Георгиев	95
Огнян Иванов Колев	135
Олга Живанова Белчева	67, 105, 118, 157
Орлин Орлинов Павлов	116, 281
Павел Тончев Краевски	53
Панайотис Михаил Канупакис	244
Параскев Тодоров Недялков	85, 86
Пенка Илиева Переновска	169
Пенчо Николов Колев	134
Пеньо Михалев Георгиев	132
Пепа Рашкова Бикова-Иванова	193
Петко Ненков Салчев	191
Петранка Крумова Здравева	82
Петър Красимиров Николов	224, 252
Петя Димитрова Терзинианова-Тодорова	219
Петя Динкова Генова	88
Петя Николова Купенова	40, 41, 91
Петя Павлова Маркова	52, 71, 94, 116, 119, 280
Петя Руменова Хубенова	48
Пешка Ангелова Пешева	191
Пламен Василев Антимов	249
Рада Маркова Маркова	169
Радка Младенова Аргирова	88
Радка Петрова Кънева	39, 59, 60, 62, 96, 99, 100, 105, 108, 117, 156, 157, 170
Радка Стефанова Тинчева	64, 102, 165, 166
Радосвета Великова Великова	185
Радосвета Иванова Василева	184, 186
Радослав Георгиев Билюков	95
Радослава Боянова Саръева	60
Радослава Василева Въжарова	64, 104
Радост Великова Великова	273
Радостина Влаева Чернева	226
Райна Иванова Георгиева	110
Райна Цветанова Гергова	278
Ралица Стефанова Живкова	98, 113

Регина Жак Джераси	136
Рене Димитрова Милева-Попова	71, 116
Романа Владова Въткова	132
Росен Василев Борисов	187
Росен Тодоров Буюклиев	79, 128, 129
Росица Игор Чипева	181
Румен Георгиев Димитров	59
Румен Павлов Николов	46
Румяна Донкова Марковска	72, 74, 123, 127, 278
Румяна Иванова Додова	99, 101, 170
Румяна Любомирова Симеонова	87
Румяна Цветанова Цветкова	55
Руска Петрова Шушкалиева	276
Савина Петрова Халджицкова	58, 64, 113, 162, 166
Сашка Георгиева Желязкова-Главеева	246
Сашка Иванова Райчева	59
Сашка Руменова Попова	197
Светла Тодорова Николова	101, 104
Светлана Атанасова Велизарова	137
Светлана Любомирова Христова	101, 118
Светлана Николова Методиева	205, 215
Светлин Недков Цонев	262
Севда Михайлова Янчева	150
Севдалин Славов Начев	139
Серафим Димитров Табаков	40
Силви Любчов Георгиев	144
Силвия Асенова Шопова	64, 104
Силвия Георгиева Календерова	43, 44, 93, 110, 276, 280
Силвия Живкова Въндева	268
Силвия Руменова Русева	280
Славина Кирилова Сурчева	48, 53
Соня Върбанова Николова	156
Соня Кирилова Иванова	46
София Максимова Ганчева	50
София Евстатиева Георгиева	194
Спаска Олегова Георгиева – Жостова	135
Спиро Михайлов Константинов	82
Стаматис Теодорос Димитриус Хадзопулос	50
Станислав Христов Йорданов	170
Станислава Братованова Йорданова	199
Станислава Иванова Димитрова	60, 67, 105
Стефан Андреев Дочев	88
Стефан Димитров Николов	82, 87
Стефан Светозаров Петров	68, 69, 112
Стефан Цветков Нинов	84, 132
Стефка Методиева Делимитрева	98

Стоян Найденов Бичев	104, 105
Таня Василева Стратева	121, 278
Таня Кирилова Кадийска	63
Таня Николаева Христова	96, 157
Таня Тодорова Марковска	110
Татяна Иванова Влайкова	63
Татяна Петрова Червениякова	178
Теодора Евгениева Горанова	107
Теодора Николаева Атанасова	82
Теодора Светославова Ханджиева-Дърленска	210
Теофил Ангелов Седлоев	101
Тихомир Илиичев Диков	101, 118, 139
Тихомир Първанов Тодоров	61, 66, 152, 202
Тихомир Тодоров	276
Тодор Георгиев Кундурджиев	191
Тодор Цонков Узунов	189
Тодор Чернев Атанасов	160
Тома Борисов Томов	181
Томислав Симеонов Костянев	121, 125
Тошко Златев Петров	175
Фани Георгиева Мартинова	136
Христина Лазарова Попова	78, 148, 182
Христо Пламенов Върбанов	79
Цанко Лилянгов Мондешки	95
Цветелина Антонова Иванова	128
Чавдар Крумов Славов	117
Шима Мехрабиан	158
Юлия Стефанова Стайкова	143
Юлия Стоянова Мартева-Проевска	121, 125
Юри Пенков Няголов	119
Явор Емилиянов Желев	159
Яна Димитрова Чекаларова	52, 94
Янина Георгиева Славова	138
Янка Петкова Проданова	194