



МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ - СОФИЯ

MEDICAL UNIVERSITY - SOFIA

СБОРНИК

**Резюмета на изследователски проекти
2010-2011**

**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 от 8 август 2003 г. За условията и реда за
планиране, разпределение и разходване на средствата,
отпускани целево от държавния бюджет за присъщата
на държавните висши училища, научна или
художествено-творческа дейност**

Издадена от Министерство на образованието, младежта и науката

Обн. ДВ. бр.73 от 19 Август 2003г., изм. ДВ. бр.16 от 15 Февруари 2008г., изм. ДВ. бр.74 от 15
Септември 2009г. ., в сила от 01.01.2010 г.

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

Оценяващи звена**Състав на Съвет по медицинска наука (СМН) към Академичния съвет на МУ – София*****Председател:***

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

Секретар с право на глас:

2. Доц. д-р Ирина Николова Николова – ФФ, Катедра „Фармакология, фармакотерапия и токсикология“

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. Проф. д-р Цветалина Иванова Танкова – МФ, КЦ по ендокринология и геронтология, УСБАЛЕ “Акад. Иван Пенчев”.

6. Проф. д-р Боряна Петрова Делийска – МФ, КЦ по нефрология, УМБАЛ “Царица Йоанна” ЕАД.

7. Проф. д-р Милена Димитрова Пенева – ФДМ, Катедра “Детска дентална медицина”.

8. Доц. д-р Илиана Павлова Йончева-Недкова – ФДМ, Катедра “Протетична дентална медицина”

9. Проф. Пламен Тодоров Пейков – ФФ, Катедра “Фармацевтична химия”

10. Доц. д-р Захарина Ангелова Савова – ФОЗ, Катедра “Медицинска педагогика”

11. Доц. д-р Васил Писев Костов – ФОЗ, Катедра “Превантивна медицина”

12. Чл. кор. Проф. д-р Радомир Георгиев Радомиров – БАН, “Институт по невробиология”

13. Проф. Албена Борисова Момчилова – БАН, “Институт по биофизика и биомедицинско инженерство”

14. Проф. д-р Златко Николов Кълвачев – ВМА, Център за диагностика и анализ на вируси и вирози

15. Доц. д-р Дора Николова Попова – ВМА, Отделение по клинична имунология, Катедра по клинична лаборатория и имунология

16. Чл. кор. Проф. Здравко Иванов Лалчев – СУ „Св. Климент Охридски“, Биологически факултет

17. д-р Михаела Костантинова Лукова – редовен докторант в МФ, катедра “Медицинска химия и биохимия”

**Комисия по етика на научните изследвания към Медицински Университет – София
(КЕНИМУС)**

Председател:

1. Проф. д-р Сашка Руменова Попова – ФОЗ, Катедра “Медицинска етика и право”

Секретар:

2. Даниела Владимирова Герасимова – Ректорат, Отдел „Наука“

Членове:

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

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

5. Проф. д-р Ангелина Илиева Киселова-Янева – ФДМ, Катедра “Образна и орална диагностика”

6. Доц. д-р Христо Желев Желев – МФ, Катедра “Педиатрия”

7. Проф. Илияна Илиева Йонкова – ФФ, Катедра “Фармакогнозия и ботаника”

8. Доц. д-р Радка Петрова Кънева – МФ, Катедра “Медицинска химия и биохимия”

9. д-р Михаела Костантинова Лукова – докторант, МФ, Катедра “Медицинска химия и биохимия”

10. Доц. Ивайло Стайков, адвокат

СЪДЪРЖАНИЕ

КОНКУРСИ „ГРАНТ 2010” И „ГРАНТ 2011”	28
МЕДИКО-БИОЛОГИЧНА ОБЛАСТ „ГРАНТ 2010”	29
Договор 2/2010 Проучване на ефектите на мелатонин върху денонощната ритмика на депресивните състояния при каинатен модел на епилепсия на темпоралния лоб у нормотензивни и спонтанно хипертензивни плъхове.....	29
Договор 6/2010 Участие на допамина в механизмите на светлинна адаптация: електроретинографско изследване чрез блокиране на d1 рецепторите.....	30
Договор 35/2010 Сравнително проучване ефектите на хронично прилагани кофеин и дезипрамин върху поведението, болковия праг, терморегулацията и промените в биогенните моноамини при модел на депресия у плъхове	31
Договор 29/2010 Клинико-генетично проучване върху честотата на 15q13.3 микроделеции при идиопатични генерализирани епилепсии в детска и юношеска възраст – скрининг чрез MLPA анализ	32
Договор 20/2010 Серотонинергичната система като модулатор на невропатичната болка и гръбномозъчната глия при невропатична болка при плъхове.....	33
Договор 41/2010 Качествена и количествена динамика на глиалните клетки в развиващия се главен мозък на плъхове.....	35
Договор 21/2010 Взаимодействие на някои кратки невропептиди с CB1 рецепторите в periaqueductal gray на плъх при имобилизационен стрес	36
Договор 27/2010 Изследване на молекулните основи на вродените аномалии на бъбреците и отделителната система (ВАБОС) в България. Роля на PAX2 за патогенезата на ВАБОС.	37
Договор 15/2010 Изследване на връзката между полиморфизмите в MBL гена (манозо-байндинг лектин) и възникването на дерматомиозита в България.....	38
Договор 32/2010 Скрининг за биомаркери чрез експресионни проучвания за определяне на степента на неоваскуларизация при индивидуални проби и пул от белодробни карциноми.....	39
Договор 34/2010 Усъвършенстване на методите за диагностика и анализ на човешките полиомни вируси JC и BK при първични мозъчни тумори	40
Договор 37/2010 Фактори, повлияващи честотата на вирулентност и антибактериална резистентност на Helicobacter pylori и превалиране на инфекцията у нас.....	41

Договор 1/2010 Участие на бъбречните нерви и nNOS в медирането на бързите колебания на артериалното налягане и сърдечната честота у спонтанно-хипертензивни плъхове	42
Договор 28/2010 Изследване на промоторно хиперметиране на биомакери в урина, асоциирани с рака на простатата и оценяване на тяхната диагностична стойност при български пациенти.....	43
Договор 22/2010 Молекулярно-генетични проучвания върху механизмите на резистентност към аминокпеницилини на клинично значими щамове Haemophilus influenzae и честотата им на разпространение.....	44
Договор 47/2010 Трансмисия на P.gingivalis, A.actinomycetemcomitans и T.forsythia при родители с пародонтално заболяване и техните деца	46
Договор 19/2010 Определяне концентрациите на биогенни амини в ежедневно консумирани хранителни продукти и оценка на ефекта им върху здравето и заболяванията на населението в България.....	46
Договор 7/2010 Сравнително in vitro изследване на ефектът на електрофореза с постоянен електрически ток върху проницаемостта на медикаменти през delta apicalis и през дентин на екстрахирани човешки зъби	47
Договор 46/2010 Дизайн на нови метални комплекси с органични лиганди. Изследване за противотуморна и антибактериална активност	48
Договор 3/2010 Алтернативен подход за получаване на юстицидин Б чрез трансформирани коренови култури на лечебното растение Linum parbonense.....	49
Договор 48/2010 Проучвания върху микроглия при експериментална епилепсия: фармакологични ефекти на миноциклин	50
МЕДИКО-БИОЛОГИЧНА ОБЛАСТ „ГРАНТ 2011”	52
Договор 24 /2011 Епидемиология и профилактика на кожните заболявания в детска възраст	52
Договор 23/2011 Ефекти на неврпептидите Tyr-W-MIF-1 и Tyr-K-MIF-1 върху CB1-рецепторите в periaqueductal gray на плъх при студов стрес.....	53
Договор 30/2011 Изследване на влиянието на селективния ангиотензин at1 рецепторен антагонист лосартан върху денонощната ритмика на депресивните състояния при каинатен модел на темпорална епилепсия у нормотензивни и спонтанно хипертензивни плъхове	54
Договор 56/ 2011 Асоциативно изследване на кандидат-гени и ендофенотипи при биполярно афективно разстройство	55
Договор 43/2011 Молекулни характеристики на Фамилна Амилоидна Полиневропатия в България	56

Договор 47/2011 Анализ на мутации в BRCA1 гена при български пациенти с тройнонегативен карцином на гърдата.....	57
Договор 36/2011 Геномен профил на пациенти с идиопатични азооспермия и тежка олигоастенозооспермия	58
Договор 34/2011 Определяне на състоянието на острова на патогенност (<i>cagPAI</i>) и антибиотична резистентност на <i>Helicobacter pylori</i> в различни географски области у нас	59
Договор 51/2011 Изследване на ролята на геномните изменения, делеции и дупликации, за патологията на вродените аномалии на бъбреците и отделителната система (ВАБОС).....	60
Договор 33/2011 Молекулярно-генетични проучвания и епидемиологично типирание при резистентни на цефалоспорици трета генерация клинично значими <i>Enterobacter spp.</i> и <i>Serratia spp.</i>	61
Договор 35/2011 Микробиологичен и молекулярно-биологичен анализ на щамове <i>Streptococcus pneumoniae</i> и <i>Haemophilus influenzae</i> изолирани от деца с остър среден отит преди масовата имунизация на децата в България: серотип, антимикробна чувствителност и механизми на резистентност.....	62
Договор 2/2011 Сравнително <i>in vitro</i> изследване на маргиналната проникваемост при втори клас дефекти, възстановени с ниско-свиваеми дентални фотокомпозици с модифициран полимерен матрикс.....	63
Договор 13/2011 Стереохимичен анализ и стабилност на биологично активни енантиомери на citalopram	65
Договор 14/2011 Синтез, охарактеризиране и фармакотоксико-логично изследване на полизаместени имидазолови производни	66
Договор 16/2011 Аналитично проследяване на качествените показатели на лекарствени продукти и хранителни добавки, прилагани за редукция на телесното тегло	67
Договор 10/2011 Синтез, спектроскопско охарактеризиране и изследване на цитотоксичната активност <i>in vitro</i> на нови комплекси на платина и паладий с различни хидантоинови производни	68
Договор 3/2011 Изследване на <i>in vitro</i> култури от български ендемит <i>Linum bulgaricum</i> за продукция на подофилотоксин	69
Договор 9/2011 Сапонини от <i>Chenopodium foliosum</i> Asch. (Chenopodiaceae)– изолиране, идентифициране и фармакологично охарактеризиране.....	70
Договор 32/2011 Проучване на традиционното използване на лечебни растения в различни краища на България събиране на нови етноботанически сведения. Събиране на данни с помощта на иновационни информационнотехнологични методи и сравнителен анализ	71

Договор 28/2011 Технологично и биофармацевтично охарактеризиране на поли(N-изопропилакриламид)-поли (етилен оксид) наночастици, натоварени с паклитаксел	72
Договор № 6/2011 Проучване върху ефектите на сапонарин, изолиран от <i>Gypsophila trichotoma</i> Wend, приложен самостоятелно и в модели на хепатотоксичност <i>in vitro/in vivo</i> при плъх	73
Договор 21/2011 Когнитивни нарушения и биохимични корелати в хипокамп на плъхове с експериментална агресия. Механизми на защитно действие на новосинтезирани аминокиселини	74
Договор 29/2011 <i>Ex vivo/in vitro</i> модели на висцерална болка (дизменорея и урогенитален болков диндром): механизми на възникване и оптимизиране на фармакологичните въздействия.....	75
МЕДИКО-КЛИНИЧНА ОБЛАСТ „ГРАНТ’ 2010”	77
Договор 16/2010 Полиаминен метаболизъм в бенигнени и неопластични кератиноцитни пролиферации.....	77
Договор 40/2010 Кортикално и субкортикално мозъчно картиране чрез директна електрична стимулация – клинично значение на невроналните мрежи.....	78
Договор 45/2010 Кортикално и субкортикално мозъчно картиране чрез директна електрична стимулация - клинично значение на невроналните мрежи.....	79
Договор 30/2010 Влияние на генетичните полиморфизми на андрогенния рецептор и естрогенния рецептор-алфа върху клиничната картина и протичането на системния лупус.....	80
Договор 33/2010 Оценка на зависимостта и степента на болковия праг при 2 групи пациенти с фибромиалгия (Ебщайн Бар вирус положителни и Ебщайн Бар вирус отрицателни) от концентрацията на невромедиатори и хормони в плазмата-серотонин, адреналин, норадреналин, допамин, АКТХ, соматотропен хормон, кортизол, субстанция Р.....	82
Договор 39/2010 Изследване на броя, активацията и цитотоксичността на НК клетки при жени с репродуктивни неуспех.....	83
Договор 31/2010 Роля на генетичните полиморфизми на ключовите про-възпалителни цитокини IL-1 и TNF α за предразположението към ревматоидния артрит и анкилозиращия спондилит и клиничното им протичане при българска популация от болни	84
Договор 9/2010 Хроничен стрес – ефект върху някои метаболитни, проинфламаторни, атерогенни и имунологични фактори, свързани със сърдечно-съдов риск	85
Договор 26/2010 Роля на физическото развитие и пубертетното съзряване върху сърдечно-съдовата автономна инервация при здрави деца и млади хора	86
Договор 23/2010 Проучване значението на промените в желязната обмяна при болни с хроничен хепатит С по време на лечение с пегилиран интерферон и рибавирин	87
Договор 11/2010 Адипокини и хронична бъбречна болест.....	88

Договор 13/2010 Обструктивна сънна апнея и сърдечно-съдов риск при пременопаузални жени – значение на затлъстяването, СПКЯ и инсулиновата резистентност и ефектите от СРАР-терапията и приложението на инсулинови очувствители	89
Договор 25/2010 Определяне на тримесътен специфични стойности и референтни граници на тиреоидните хормони в популация бременни жени от гр София, преминали през консултативни АГ-кабинети на Майчин дом.....	90
Договор 44/2010 Създаване на регистър и оценка на сърдечно-съдовия риск при хипертонии от надбъбречен произход	91
Договор 24/2010 Клинично проучване на патологичните феномени Интраабдоминална хипертензия и Абдоминален компартмент синдром при пациенти с бенигнени и малигнени заболявания на коремните органи предоперативно и в ранния следоперативен период.....	92
Договор 36/2010 Полимеразно верижната реакция като алтернатива при диагностиката на трудно култивируемите полово предавани микоплазми, <i>Chlamydia trachomatis</i> и <i>Atopobium vaginae</i> от материали влагалищен/цервикален секрет на полово активни жени.....	93
Договор 10/2010 Белодробни Cytomegalovirus инфекции след бъбречна трансплантация	94
Договор 43/2010 Определяне първоначалното ниво на антигенемия при пациенти инфектирани с вируса на кримската-конго хеморагична треска и прилагането му като прогностичен маркер.....	95
Договор 42/2010 Трихинелоза – биологична характеристика на трихинелни щамове и серологични изследвания в ендемични райони на гр. София.....	96
Договор 14/2010 Влияние на IL-β ген полиморфизъм върху модулиращата отговора на организма терапия при хроничен пародонтит	97
Договор 18/2010 Тъканен отговор спрямо пулпопокривни средства с биологична активност при директно покритие – експериментално изследване	99
Договор 12/2010 Оценка метричните характеристики на триизмерни реални копия на сухи човешки долни челюсти, <i>ex vivo</i> сканирани чрез обемна компютърна томография	100
Договор 38/2010 Оптимизиране на параметрите на Er: YAG лазер за работа с минимална интервенция при лечение на кариеса в детска възраст, чрез експеримент <i>in vitro</i>	101
МЕДИКО-КЛИНИЧНА ОБЛАСТ „ГРАНТ’ 2011”	102
Договор 19/2011 Сравнително макроскопско и ст-ангиографско изследване на вариациите на велизиевият кръг, от гледна точка на мозъчната протекция в аортната хирургия	102
Договор 48/2011 Молекулярно-генетични изследвания на гените CDKL5 и PCDH19 при тежки епилепсии, засягащи предимно момичета	103

Договор 62/2011 Влияние на канабиноидната система върху болковата перцепция при модел на паркинсонова болест след 6-хидроксидопамина лезия на плъх	105
Договор 63/2011 Използване на моторни евокирани потенциали с цел картиране на първичната моторна кора – характеристики и специфичност	106
Договор 64/2011 Ранна диагностика на когнитивните нарушения и деменция при есенциален тремор.....	107
Договор 57 /2011 Роля на мелатонина, пролактина и мелатониновия рецептор 1b за патогенезата и клиничната картина на системния лупус еритематозус	108
Договор 53/2011 Нови биомаркери при имуномедиирани болести на червата	109
Договор 42/2011 Инсулинова резистентност и риск от диабет при пациенти с обструктивна сънна апнея. Ефект от терапията с ViPAP	110
Договор 49/2011 Обструктивна сънна апнея и сърдечно-съдов риск при пременопаузални жени – значение на затлъстяването, СПЯ и инсулиновата резистентност и ефектите от приложението на инсулинови очувствители	112
Договор 40/2011 Профилактика, диагностика и лечение на неонаталната остеопения	112
Договор 50/2011 Значение на фекалния калпротектин като неинвазивен маркер на чревното възпаление при деца и юноши до 18 години. Съпоставка между класическия ELISA метод и новите “бързи тестове” за изследване на калпротектин	114
Договор 55/2011 Зависимост между някои показатели на костния метаболизъм и метаболитния контрол на тип 1 диабет в детско-юношеската възраст	114
Договор 58/2011 Изясняване на цитокиновия профил в хода на хроничната HBV инфекция и промяната му преди и по време на противовирусното лечение с интерферон и нуклеозидни аналози, с оглед търсене на възможности за съкратяване продължителността на лечение.....	115
Договор 54/2011 Първични саркоми и саркоматоидни карциноми на белия дроб – имунохистохимични проучвания на оперативен материал	116
Договор 44/2011 Молекулярно-цитогенетични и молекулярно-биологични промени при хронична миелогенна левкемия в хронична фаза и фаза на акселерация	117
Договор 15/2011 Ролята на неинвазивната вентилация (ViPAP/CPAP) в лечението на сърдечната недостатъчност при пациенти с обструктивна сънна апнея	118
Договор 18/2011 Ранни когнитивни нарушения при пациенти с артериална хипертония	119
Договор 52/2011 Централно аортно налягане и ранни когнитивни нарушения при пациенти с артериална хипертония.....	120

Договор 59/2011 Откриване на мутации на HFE гена при пациенти с хронични чернодробни заболявания със съпътстващ синдром на желязно претоварване	122
Договор 31/2011 Ефект на хронично стресово въздействие върху някои показатели на гонадната ос и острофазовия отговор при клинично здрави мъже	122
Договор 45/2011 Сравнително проучване при синдрома на дефицит на растежен хормон при възрастни от туморен и нетуморен произход	123
Договор 46/2011 PROP-1 мутации сред български пациенти с хипосоматотропизъм (ДРХ). Корелации генотип-фенотип	124
Договор 60/2011 Изследване на връзката между недоимъка на витамин D и метаболитната компенсация при болни със захарен диабет тип 2 на перорално лечение	126
Договор 61/2011 Проучване в ендемични райони на г. София и областта – биологична характеристика на трихинелни щамове и имунологични изследвания	127
Договор 20/2011 Определяне на костната плътност чрез СВСТ (cone beam computed tomography), като част от имплантологичния протокол на частично или напълно обеззъбени пациенти	128
Договор 22/2011 Проучване характера на сенсibiliзацията към съвременни дентални материали и разработване на набор от алергени за нейното доказване чрез епикутанни кожни тестове	129
Договор 27/2011 приложение на микро имплантите в ортодонтията при млади и възрастни пациенти. Време на зъбно предвижване с опора мини-винтове спрямо конвенционално използвани средства	130
Договор 1/2011г Профилактика на оралните заболявания при деца със специални нужди от здравни грижи чрез изработване на индивидуални профилактични програми	131
Договор 17/2011 Тъканен отговор на възпалената пулпа на временни зъби към калциев хидроксид и минерал триоксид агрегат при индиректно пулпно покритие и частична пулпотомия	132
МЕДИКО-СОЦИАЛНА ОБЛАСТ „ГРАНТ’ 2010”	135
Договор 49/2010 Епидемиология и икономическа тежест на бронхиалната астма и алергичните болести в София - град и Софийска област – проучване на болестността, заболяемостта, преките и непреки разходи	135
Договор 8/2010 Съвременни подходи за ограничаване на тютюнопушенето сред населението в град София	136
Договор 17/2010 Проучване потребностите на населението от услугата „медицински патронаж в домашни условия	137
Договор 4/2010 Създаване на виртуални модели като част от web-базирания курс „интерактивна биохимия“	138

МЕДИКО-СОЦИАЛНА ОБЛАСТ „ГРАНТ’ 2011”	140
Договор 5/2011 Потребности от информация и самопомощ на пациенти при реализиране на промоцията на здравето от специалистите по здравни грижи	140
Договор 7/2011 Мониторинг на дейността в първичната извънболнична медицинска помощ – организационни проблеми и мениджмънт на времето на общопрактикуващите лекари	140
Договор 25/2011 Изследване на нагласите и начините на въздействие върху бъдещите медицински специалисти с оглед предизвикателствата на устойчивото развитие на здравеопазването	142
Договор 26/2011 Проучване на ефективността на функциониращата Програма на НОИ за профилактика и рехабилитация	144
Договор 38/2011 Методика за прилагане на равновесната точка за оптимизиране финансовото състояние на болничните отделения	145
Договор 4/2011 Проучване на мнението на специалистите по здравни грижи относно потребностите на населението от услугата „медицински патронаж в домашни условия.....	147
Договор 37/2011 Интранет система за дидактически тестове за целите на обучението в медицински колеж.....	148
Договор 39/2011 Епидемиологично проучване на зъбно-челюстните деформации и необходимостта от ортодонтско лечение при българи в периода от смесено до постоянно съзъбие	149
Договор 8/2011 Разработване на фармакотерапевтичен и фармакотехнологичен план за оптимизиране на лекарствената терапия при пациенти в детска възраст.....	150
Договор 11/2011 Фармакоикономически анализ на разходите за амбулаторна фармакотерапия на пациенти с диабет тип 1	152
Договор 12/2011 Проучване на постмаркетинговото наблюдение на лекарствата и връзката с e-Маркетинг – възможности за обучение и въвеждане в практиката в България.....	152
КОНКУРС „МЛАД ИЗСЛЕДОВАТЕЛ 2010” И „МЛАД ИЗСЛЕДОВАТЕЛ 2011”	155
МЕДИКО-БИОЛОГИЧНА ОБЛАСТ „МЛАД ИЗСЛЕДОВАТЕЛ 2010”	156
Договор 6-Д/2010 Взаимодействие на неврoпептидите MIF-1 и TYR-MIF-1 с канабиноидната система при имобилизационна стрес-индуцирана аналгезия	156

Договор 8-Д/2010	Генетични маркери с прогностична стойност при малигнени глиални тумори ..	156
Договор 15-Д/2010	Изследване честотата на носителство на мутации в интрон 7 и екзон 8 на SYCP3 гена при жени с повече от 2 спонтанни аборта	157
Договор 9-Д/2010	Анализ на полиморфни варианти в гени с ниска пенетрантност, свързани с повишен риск за развитие на рак на гърдата	158
Договор 18-Д/2010	Имунохистохимични и генетични експресионни маркери при първични малигнени епителни белодробни тумори	159
Договор № 10-Д/2010	Характеризиране на ядрените клетки в кръв от пъпна връв	160
МЕДИКО-БИОЛОГИЧНА ОБЛАСТ МЛАД ИЗСЛЕДОВАТЕЛ' 2011		162
Договор 15-Д/2011	Ефекти на Tyr-W-MIF-1 и Tyr-K-MIF-1 върху канабиноидната система при студова стрес-индуцирана аналгезия	162
Договор № 22-Д/2011	Алтернативен метод за мониторинг на промени в серумния протеом при шизофрения	162
Договор 23-Д/2011	Изследване на <i>IDH1</i> , <i>IDH2</i> и <i>TP53</i> гените и 1p/19q хромозомните делеции при български пациенти с малигнени глиални тумори.....	163
Договор 24-Д/2011	Асоциативно проучване на полиморфни варианти, разположени в хромозомен локус 11p15 и оценяване на тяхната значимост за развитието на рака на простатата.....	164
Договор 25-Д/2011	Генетичен анализ за носителство на мутации в екзон 11 на BRCA2 гена при пациентки с фамилен рак на гърдата в Българската популация.....	165
Договор 30-Д/2011	Молекулярно-генетичен анализ на SLC2A1 гена и фенотип-генотипни корелации при пациенти с детска абсансна епилепсия с ранно начало.....	166
Договор 21-Д/2011	Разработване на метод за определяне на хомоцистеин тиолактон чрез LC/MS метод в биологични проби	167
Договор 10-Д/2011	Нискомолекулни стресови протеини в репродуктивни тъкани и концептус при някои бозайници в норма и патология.....	167
Договор 1-Д/2011	Първични невроендокринни тумори на белите дробове – съпоставяне между имунохистохимични експресионни маркери и клинично-патологични показатели	169
Договор 4-Д/2011	Въвеждане на прецизна молекулярно-биологична методика за изследване на генетичния маркер DD3 за ранна диагностика при рак на простатата, както и за детектиране на фузионни патологични транскрипти (TMPRSS2- ERG) при болни с простатен карцином	170
Договор 26-Д/2011	Роля на промоторното хиперметиране в ларингиалната карциногенеза	171

МЕДИКО-КЛИНИЧНА ОБЛАСТ „МЛАД ИЗСЛЕДОВАТЕЛ’ 2010,,	173
Договор 13-Д/2010 Изследване на когнитивните нарушения при пациенти с Конгенитална катаракта, лицев дисморфизъм, полиневропатия синдром. Определяне на патологичните промени в ЦНС при тези пациенти и корелациите с когнитивния дефицит	173
Договор 16-Д/2010 Имунологични корелации при различните типове миозит.....	174
Договор 12-Д/2010 Менструални нарушения и разпределение на мастната тъкан в организма на девойки с наднормено тегло	175
Договор 1-Д/2010 Оценка на нарушенията на гликемията при пациенти с остри коронарни синдроми	176
Договор 3-Д/2010 Изследване на морфологичните и функционалните промени в периферните артериални съдове при лица с рискови фактори за атеросклероза	177
Договор 5-Д/2010 Оценка на алкохолната консумация при хроничните чернодробни заболявания	178
Договор 11-Д/2010 Адипоцитокени при нормална и усложнена с гестационен захарен диабет бременност.....	179
Договор 17-Д/2010 Ретроспективен анализ на диагностичния и терапевтичен подход при нарушения на соматотропната секреция (хипер-, хипосоматотропизъм) на базата на собствена контролна група за инсулиноподобен растежен фактор-1.....	180
Договор 2-Д/2010 Определяне на общ антиоксидантен статус в плазма при критично болни пациенти като прогностичен маркер	181
Договор 14-Д/2010 Проучване на ранните постоперативни резултати при неврохирургично лечение на дегенеративни заболявания на субаксиалния шиен гръбнак с предна вертебротомия и/или дискоартропластика	182
Договор 4-Д/2010 Триизмерен цефалометричен анализ	183
МЕДИКО-КЛИНИЧНА ОБЛАСТ „МЛАД ИЗСЛЕДОВАТЕЛ’ 2011,,	185
Договор 2-Д/2011 Проучване на ролята на интраоперативното неврофизиологично картиране (brainstem mapping) на пода на четвърти вентрикул при хирургия на мозъчно-стволови тумори...	185
Договор 18-Д/2011 Изследване ролята на вирусите в патогенезата на идиопатичните възпалителни заболявания на мускулите	186
Договор 7-Д/2011 Диагностична стойност на truscreen® за скрининг на предрака и рака на маточната шийка.....	187

Договор 20-Д/2011 Проучване информативността на днк методи за изследване на химеризъм при трансплантация на хемопоетични стволови клетки.....	188
Договор 5-Д/2011 Прогностична роля на някои маркери на възпалението при пациенти с остри коронарни синдроми със и без нарушения на гликемията.....	189
Договор 9-Д/2011 Артериална хипертония. Ранни когнитивни нарушения	190
Договор 12-Д/2011 Изследване на взаимовръзката между ендотелната дисфункция и автономната нервна система при пациенти с коронарни сърдечни заболявания	191
Договор 19-Д/2011 Изследване на вентрикуло – съдовото куплиране при пациенти със сърдечна недостатъчност със запазена фракция на изтласкване.....	192
Договор 13-Д/2011 Оценка на клетъчната смърт при хроничните чернодробни заболявания.....	193
Договор 16-Д/2011 Откриване на мутации в гена на порфобилиноген деаминаза при български семейства с остра интермитираща порфирия	194
Договор 27-Д/2011 Серумни нива на апелин при мъже с метаболитен синдром с или без хипогонадизъм.	194
Договор 6-Д/2011 Следоперативно проследяване на пациенти с дегенеративни заболявания на шийния гръбнак – сравнително проучване на неврохирургични техники с преден достъп	195
Договор 3-Д/2011 Роля на анаеробните бактерии при инфекциозни баланити.....	197
Договор 17-Д/2011 Имуннохроматографски тестове за бърза диагностика на грип при пациенти с епидемиологични и клинични данни за грип.....	198
Договор 8-Д/2011 Оценка на процесите на ремоделиране на периодонталното пространство с помощта на биомаркери от слюнка и гингивална течност (ММР-8 и IL-1 β), в хода на ортодонско лечение с фиксирана техника.....	199
МЕДИКО-СОЦИАЛНА ОБЛАСТ „МЛАД ИЗСЛЕДОВАТЕЛ’ 2010,,	201
Договор 19-Д/2010 Проучване на обществените нагласи по някои етични и правни проблеми в биомедицинската практика	201
КОНКУРС „ИЗГРАЖДАНЕ НА ИНФРАСТРУКТУРА ЗА НАУЧНИ ИЗСЛЕДВАНИЯ В МУ – СОФИЯ”	
2009 г., ФИНАНСИРАНИ ПРЕЗ 2010 г.....	203
Договор 1-И/2010 Създаване на инфраструктура за интрадисциплинарно експериментално – научно развитие на денталната медицина.	204

Договор 2-И/2009 Оборудване на вивариум, съгласно нормативните изисквания за работа с опитни животни.....	204
Договор 3-И/2010 Осъвременяване и обновяване на инфраструктурата за разширяване и оптимизиране научните изследвания и диагностиката на <i>Helicobacter pylori</i> инфекцията	205
Договор 4-И/2009 Изграждане на съвременен лабораторен център за обучение и изследвания по оценка на риска, условията на труд и работоспособността.....	206
Договор 5-И/2009 Лаборатория за синтез на биологично активни вещества и тяхното аналитично охарактеризиране	207
Договор 6-И/2009 Електроретинографски промени в слоевете на ретината при Макулна Дегенерация Свързана с Възрастта (МДСВ) и миопия. Изследване на динамиката в ЕРГ при лечение с анти-VEGF препарати	208
Договор 7-И/2009 Изграждане на инфраструктура и човешки потенциал, гарантиращи провеждане на качествени научни и конкурентноспособни изследвания в областта на медицинското образование за подобрене на учебната дейност в МУ-София.....	210
Договор 8-И/2009 Доизграждане на звена „Клетъчни и тъканни култури“ и „Микрочипове и лазерна микродисекция“ към Център по молекулна медицина, МУ - София	211

КОНКУРС „СТИМУЛИРАНЕ НА НАУЧНИТЕ ИЗСЛЕДВАНИЯ В ОБЛАСТИ С ПОСТИГНАТИ ВИСОКИ ПОСТИЖЕНИЯ’2009-2011”

Договор 1-С/2009 Разработване на фармакотерапевтичен, фармакоикономически и фармакоепидемиологичен модели на лекарствената терапия на болни с хипертония	215
Договор 2-С/2009 Роля на хаплотиповете на промоторния регион на Анексин А5 като рисков фактор за спонтанни аборти	215
Договор 3-С/2009 Влияние и ефекти на хомоцистеина съдържащ се в храни и напитки върху хомоцистеиновия статус на организма. Моделни изследвания	217
Договор 4-С/2009 Генетични, невропсихологични и васкуларни маркери за ранна диагноза при болестта на Алцхаймер и съдовата деменция	218
Договор 1-С/2011 Влияние на витамините върху метаболизма на хомоцистеин – моделни изследвания върху плъхове	220

SCIENTIFIC PROJECTS 2010 – 2011 WITH FINANCIAL SUPPORT OF MEDICAL UNIVERSITY - SOFIA 222

MEDICO-BIOLOGICAL AREA “GRANT 2010”	223
Contract 2/2010 Investigation of melatonin effects on diurnal rhythms of depressive states in kainate model of temporal lobe epilepsy in wistar and spontaneously hypertensive rats	223
Contract 6/2010 Dopamine participation in mechanisms of light adaptation: electroretinographic study by using D ₁ receptor blockade	224
Contract 35/2010 Comparison between the effects of chronic administration of caffeine and desipramine on behaviour, nociception, monoamines and body temperature of rats with model of depression	225
Contract 29/2010 Clinical-genetic study on the incidence of 15q13.3 microdeletions in idiopathic generalized epilepsies in childhood and adolescence – a screening by MLPA analysis.....	226
Contract 20/2010 Serotonergic system as a modulator of neuropathic pain and spinal microglia in rat’s model of neuropathic pain	227
Contract 41/2010 Qualitative and quantitative dynamics of the glial cells in the developing rat cerebrum	228
Contract 21/2010 Interaction of some short neuropeptides with CB1 receptors in rat’s periaqueductal gray after immobilization stress.....	230
Contract 27/2010 Investigation of the molecular basis of congenital abnormalities of kidney and urinary tract (CAKUT) in Bulgaria. Role of PAX2 for the pathogenesis of CAKUT.....	230
Contract 15/2010 Study on the association between the polymorphisms in the MBL gene and the etiology of dermatomyositis in Bulgarian patients	231
Contract 32/2010 Screening for biomarkers through expression profiling for detection of the degree of neovascularization in individual samples and pool of non–small cell lung cancers.....	232
Contract 34/2010 Improvement of the methods for diagnosis and analysis of Human Polyomavirus JC and BK in concern to primary brain tumours	233
Contract 37/2010 Factors influencing the frequency of virulence and antibiotic resistance within Helicobacter pylori and infection prevalence in Bulgaria	234
Contract 1/2010 Participation of the renal nerves and nnos in the mediation of arterial blood pressure and heart rate fast oscillations in spontaneously hypertensive rats	235
Contract 28/2010 Investigation of promoter hypermethylation of urine biomarkers associated with prostate cancer and evaluation of their diagnostic and prognostic value in Bulgarian patients.....	236
Contract 22/2010 genetic and molecular surveillance of mechanisms of resistance to aminopenicillins among clinical haemophilus influenzae strains and there rate of frequency.....	236

Contract 47/2010 Transmission of <i>p.gingivalis</i> , <i>a.actinomycetemcomitans</i> и <i>t.forsythia</i> in parents with periodontal disease and their children.....	237
Contract 19/2010 Determination of the contents of the biogenic amines in commonly consumed food in Bulgaria	238
Contract 7/2010 Comparative in vitro study of effect from iontophoresis with direct current upon permeability of drugs through delta apicalis and dentin section on human extracted teeth	239
Contract Nr.46/2010 Design of the new metal complexes with organic ligands. Investigation of cytotoxic and antibacterial activity	240
Contract 3/2010 Alternative approach for production of justicidine B by transformed root cultures of medicinal plant <i>Linum narbonense</i>	241
Contract 48/2010 studies on microglia in experimental epilepsy; pharmacology effects of minocycline	241
MEDICO-BIOLOGICAL AREA "GRANT 2011"	243
Contract 24 /2011 Epidemiology and prophylactics of skin diseases in childhood.....	243
Contract 23/2011 effects of TYR-W-MIF-1 and TYR-K-MIF-1 neuropeptides on CB1-receptors in rats` periaqueductal gray during cold stress.....	243
Contract 30/2011 investigation of losartan effects on diurnal rhythms of depressive states in kainate model of temporal lobe epilepsy in normotensive and spontaneously hypertensive rats.....	244
Contract 56/2011 Association study of candidate genes and endophenotypes in Bipolar Affective Disorder	245
Contract 43/2011 Molecular specific characters of the Familial Amyloid Polyneuropathy in Bulgaria.....	246
Contract 47/2011 analysis of mutations in BRCA1 gene in bulgarian patients with triple negative breast cancer.....	247
Contract 36/2011 Genomic profile of patients with idiopathic azoospermia and severe oligoasthenozoospermia	248
Contract 34/2011 Evaluation of the status of pathogenicity island (<i>cagPAI</i>) and antibiotic resistance of <i>Helicobacter pylori</i> in different geographical areas in Bulgaria.....	249
Contract 51/2011 study of the role of genomic aberrations, deletions and duplications, for the pathology of congenital anomalies of the kidney and urinary tract (CAKUT)	250
Contract 33/2011 Molecular genetic investigation and epidemiology typing among resistant toward cephalosporin third generation clinically significant <i>Enterobacter</i> spp. and <i>Serratia</i> spp.	251

Contract 35/2011 microbiological and molecular-genetical surveillance of <i>Streptococcus pneumoniae</i> and <i>Haemophilus influenzae</i> strains isolated from children with acute otitis media before routine immunization of children in Bulgaria: serotype, antimicrobial susceptibility and mechanisms of resistance	251
Contract 2./2011 Margin quality and mikroleakage comparative in vitro study of Class II restorations, made of low shrinkage resin-composites with modified organic matrix	253
Contract 13/2011 Stereochemical analysis and stability of biological active enantiomers of Citalopram	254
Contract 14/2011 Synthesis, Characterization and pharmacotoxicological investigation of polysubstituted imidazole derivatives	255
Contract 16/2011 Analytical study of quality parameters of drug products and food additives, applied for reduction of body weight	256
Contract 10/2011 Synthesis, spectroscopic characterization and investigation of cytotoxicity <i>in vitro</i> of new platinum and palladium complexes with hydantoin derivatives	257
Contract 3/2011 Examination of in vitro cultures from Bulgarian endemic plant species <i>Linum bulgaricum</i> for production of podophyllotoxin	257
Contract 9/2011 Saponins of <i>Chenopodium foliosum</i> Asch. (Chenopodiaceae) –isolation, identification and pharmacological characterization	258
Contract 32/2011 Investigation of the traditional use of medicinal plants in different regions of Bulgaria. Ethnobotany data collecting. Data collecting using new e-tools	259
Contract 28/2011 Technological and biopharmaceutical characterization of poly(n-isopropylacrylamide)-poly(ethylene oxide) nanoparticles loaded with paclitaxel	260
Contract 6/2011 Study on effects of saponarin isolated from <i>Gypsophila trichotoma</i> Wend, alone and in models of hepatotoxicity in vitro / in vivo in the rat	261
Contract 21/2011 Cognitive impairments and biochemical correlations in the hippocampi of rats with experimental aggression. Protective effect mechanisms of newly-synthesized amino acids	261
Contract 29/2011 Ex vivo/in vitro models of visceral pain (dismenorrhea and urogenital pain syndrome): mechanisms and pharmacological actions	262
MEDICO-CLINICAL AREA “GRANT 2010”	264
Contract 16/2010 Polyamine metabolism in benign and neoplastic keratinocytic proliferations	264
Contract 40/2010 Cortical and subcortical brain mapping with direct electrical stimulation - clinical significance of neuronal WEBS	265
Contract 45/2010 Cognitive impairment in diabetes	266

Contract 30/2010 Influence of the androgen receptor and oestrogen receptor-alpha genetic polymorphisms on the clinical manifestations and progress of sistemic lupus erythematosus	267
Contract 33/2010 Assessment of dependence and pain threshold level in 2 groups of patients with Fibromyalgia /Epstein-Barr virus (EBV) positive and Epstein-Barr virus (EBV) negative/ on the concentration of neurotransmitters and hormones in plasma serotonin, adrenaline, noradrenaline, dopamine, adrenocorticotrophic hormone (ACTH), somatotropin hormone, cortisol, substance P.....	268
Contract 39/2010 Detection of number, activation and cytotoxicity of NK cells in women with reproductive failures.....	269
Contract 31/2010 Role of genetic polymorphism of key pro-inflammatory cytokines IL-1 and TNF- α for the susceptibility and clinical manifestations of rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis in Bulgarian population of patients	270
Contract 9/2010 Chronic stress – effect on some metabolic, inflammatoty, atherogenic and immunologic factors, associated with increased cardiovascular risk.....	271
Contract 26/2010 an influence of physical and pubertal development on the cardiovascular autonomic innervation in healthy children and young people.....	272
Contract 23/2010 Study of the significance of the alterations in iron metabolism in patients with chronic hepatitis C during treatment with peg-interferon and ribavirin	273
Contract 13/2010 Obstructive sleep apnea and cardiovascular risk in premenopausal women - the role of obesity, PCOS and insulin resistance and the effects of CPAP-therapy and treatment with insulin sensitizers	274
Contract 25/2010 Determination of trimester-specific levels and referent ranges of thyroid hormones in a population of pregnant women from Sofia (including the subjects from the consultative obstetrics cabinets of University Hospital “Maichin dom“	275
Contract 44/2010 elaboration of a registry and cardiovascular risk assessment of patients with adrenal hypertension.....	276
Contract 24/2010 Clinical investigation of the pathological phenomens abdominal hypertension and abdominal compartment syndrome in the patients with benign and malignant diseases of the abdominal organs preoperatively and in the early postoperative period.....	277
Contract 36/2010 PCR as alternative diagnostic method for detection of the fastidious microorganisms genital mycoplasmas, Chlamydia trachomatis and Atopobium vaginae using cervical/vaginal swabs from sexually active women.....	278
Contract 10/2010 Pulmonary Cytomegalovirus infections after renal transplantation.....	278
Contract 43/2010 determination of initial level antigenemia in patients infected with Crimean-Congo hemorrhagic fever virus and its application as prognostic marker	279

Contract 42/2010 Trichinellosis - biological characteristic of Trichinella strains and serological studies in endemic areas in Sofia.....	280
Contract 14/2010 Influence of IL- β polymorphisms on host modulation therapy in chronic periodontitis patients.....	281
Contract 18/2010 Tissue response to bioactive pulp-capping agents applied on exposed pulp- an experimental study.....	282
Contract 12/2010 Dimensional error of CBCT based three-dimensional printing models in the reproduction of dry human mandibles - ex vivo study	283
Contract 38/2010 Optimising of Er-YAG laser parameters for work with minimal intervention in caries treatment in childhood by “in vitro” experiment	284
MEDICO-CLINICAL AREA “GRANT 2011”	286
Contract 19/2011 Comparative macroscopic and CT angiographic examination of Willis circle variations, from the point of view of cerebral protection in aortic surgery	286
Contract 48/2011 Molecular genetic examinations of the genes CDKL5 and PCDH19 in severe epilepsies predominantly affecting females	287
Contract 62/2011 Effects of cannabinoid system on nociception in a model of parkinson disease after 6-hydroxydopamine lesion in rats	288
Contract 63/2011 Application of motor evoked potentials for primary motor cortex mapping- characteristics and specificity.....	289
Contract 64/2011 Early diagnosis of cognitive impairment and dementia in Essential tremor	290
Contract 57/2011: Influence of the melatonin, prolactin and melatonin receptor 1b polymorphisms on the pathogenesis and clinical features of the systemic lupus erythematosus.....	291
Contract 53/2011 New biomarkers in immunomediated gastrointestina diseases	292
Contract 42/2011 Insulin resistance and risk of diabetes in patients with osa. Effect of bipap therapy ...	293
Contract 49/2011 Obstructive sleep apnea and cardiovascular risk in premenopausal women - the role of obesity, PCOS and insulin resistance and the effects of treatment with insulin sensitizers.....	294
Contract 40/2011 Prophylaxis,diagnostics and treatment of osteopenia of prematurity.....	295
Contract 50/2011 Role of fecal calprotectin as a non-invasive marker of intestinal inflammation in children and adolescents under 18 years of age. Comparison of the classic ELISA-based method with the new rapid tests for calprotectin	296
Contract 55/2011 Relationship between some bone metabolism markers and metabolic control in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus.....	297

Contract 58/2011 Clarification the cytokine profile during chronic HBV infection and its change before and during a standard antiviral treatment (PEG-IFN alfa 2a and NUC) and seeking opportunities for shortening the duration of treatment	297
Contract 54/2011 Primary lung sarcomas and sarcomatoid carcinomas – an immunohistochemical evaluation on surgically resected specimens	298
Contract 44/2011 molecular-cytogenetic and molecular-biologic changes in chronic and accelerated phases of chronic myeloid leukemia	299
Contract 15/2011. The role of non-invasive ventilation in patients with heart failure and OSA.....	300
Contract 18/2011 Early Cognitive Impairment in Patients with Arterial Hypertension	301
Contract 52/2011 Central aortic pressure and early cognitive impairment in patients with arterial hypertension.....	302
Contract 31/2011 Effect of chronic exposure to stress on some indices of the gonadal axis and acute phase response in clinically healthy men	303
Contract 45/2011 Comparative Study of Adult Growth Hormone Deficiency Syndrome of Tumor and Non-tumor origin.....	304
Contract 46/2011 PROP-1 mutations among bulgarian patients with hyposomatotropism. genotype / phenotype correlations	305
Contract 60/2011 A link between serum levels of vitamin D and the metabolic control in type 2 diabetes patients on oral antidiabetic treatment	306
Contract 61/2011 Study in endemic areas, Sofia-city and field - biological characteristics of the Trichinella strains and immunoassays.....	307
Contract 20/2011 Estimation of the bone density using CBCT (cone beam computed tomography) by treatment of partial or total edentulous patients with dental implants.....	308
Contract 22/2011 Study of the character of sensibilization to modern dental materials and development of a set of allergens for its provement by epicutaneous skin tests.....	309
Contract 27/2011 Application of micro-implants in orthodontics in young and adult orthodontic patients. During tooth movement with support mini-screw to conventionally used	310
Contract 1/2011 Prevention of Oral Diseases in Children with Special Healthcare Needs by Development of Individual Prevention Programs	311
Contract 17/2011 Tissue response of inflamed pulp of peimary teeth to calcium hydroxide and mineral trioxide aggregate after indirect pulp capping and partial pulpotomiy	312

MEDICO-SOCIAL AREA "GRANT 2010"	314
Contract 49/2010 Epidemiology and economic burden of bronchial asthma and allergic diseases in Sofia and Sofia district – a survey of prevalence, incidence, direct and indirect costs.....	314
Contract 8/2010 Modern approaches for reduction of smoking among the population in Sofia city	314
Contract 17/2010 Research on necessity of the service "medical patronage at home" for the society ...	316
Contract 4/2010 Creation of virtual models as part of the web-based course "interactive biochemistry"	317
MEDICO-SOCIAL AREA "GRANT 2011"	319
Contract 5/2011 Need for information and self-help of patients in realisations of health promotion from nurses	319
Contract 7/2011 monitoring of the primary health care activities - organizational problems and management time of general practitioners	319
Contract 25/2011 Examination of attitudes and the ways of influence on future medical specialists in respect to the challenges of the sustainable development of healthcare.....	320
Contract 26/2011. Study of the efficiency of the functioning prevention and rehabilitation program of the National Social Security Institute (NSSI).....	322
Contract 38/2011 Methods for applying of break-even point for optimizing the financial condition of hospital wards	323
Contract 4/2011 Research the meaning of the health professionals about the needs of the population from the "medical home care" services in Bulgaria	325
Contract 37/2011 Intranet system for didactic tests for purposes of education in medical college.....	326
Contract 39/2011 Epidemiological study of malocclusion and orthodontic treatment need in Bulgarian in mixed and permanent dentition	327
Contract 8/2011 Elaboration of pharmacotherapeutical and pharmacotechnological approach for optimization of pediatric drug therapy	328
Contract 11/2011 Pharmacoeconomic analysis of ambulatory pharmacotherapy costs in patients with diabet Tipe i.....	329
Contract 12/2011 Study of post-marketing drug surveillance and connection with e-Marketing – possibilities for education and introduction to the practice.....	330

COMPETITION „YOUNG SCIENTIST 2010” AND „YOUNG SCIENTIST 2011”	332
MEDICO-BIOLOGICAL AREA „YOUNG SCIENTIST 2010”	333
Contract 6-D/2010 Interactions between the MIF-1 and Tyr-MIF-1 neuropeptides and the endocannabinoid system during immobilization stress-induced analgesia	333
Contract 8-D/2010 Genetic markers with prognostic value in high-grade gliomas	333
Contract 15-D/2010 Research of the frequency of mutation in intron 7 and exon 8 of the SYCP3 gene in women with more than two recurrent spontaneous miscarriages.....	334
Contract 9-D/2010 Analysis of polymorphisms in low-penetrance genes associated with high risk of breast cancer.....	335
Contract 18-D/2010 Primary malignant epithelial lung tumors - immunohistochemical and genetic expression markers.....	335
Contract 10-D/2010 Characterization of cord blood nuclear cells	336
MEDICO-BIOLOGICAL AREA „YOUNG SCIENTIST 2011”	338
Contract 15-D/2011 Effects of TYR-W-MIF-1 and TYR-K-MIF-1 neuropeptides on endocannabinoid system during cold stress induced analgesia	338
Contract 22-D/2011 Alternative monitoring of changes in serum proteom in schizophrenia patients.....	338
Contract 23-D/2011 Investigation of <i>IDH1</i> , <i>IDH2</i> and <i>TP53</i> genes and 1p/19q chromosomal deletions in Bulgarian patients with malignant glial tumours.....	339
Contract 24-D/2011 Association study of polymorphic variants in 11p15 loci and evaluation of their significance for developing of prostate cancer.....	340
Contract 25-D/2011 Genetic analysis of mutations in exon 11 of BRCA2 gene in Bulgarian patients with hereditary breast cancer.....	340
Contract 30-D/2011 Molecular-genetic analysis of SLC2A1 gene and phenotype-genotype correlations in patients with early-onset absence epilepsy	341
Contract 21-D/2011 Development of an analytical method for quantification of homocysteine thiolactone by lc/ms in biological samples	341
Contract 10-D/2011 Small heat shock proteins in reproductive system and conceptus in some mammals under physiological conditions and pathology	342
Contract 1-D/2011: Pulmonary neuroendocrine tumors – correlation of immunohistochemical expression markers with clinicopathological characteristics.....	343

Contract 4-D/2011 Optimisation of precise molecular-biological method for analysis of DD3 genetic marker for early prostate cancer diagnostics, as well as detection of pathological fusion transcripts (TMPRSS2-ERG) in prostate cancer patients	344
Contract 26-D/2011 Promoter hypermethylation in laryngeal carcinogenesis	345
MEDICO-CLINICAL AREA „YOUNG SCIENTIST 2010”	346
Contract 13-D/2010 Investigation of the cognitive impairment in patients with Congenital cataracts, facial dysmorphism, neuropathy syndrome. Determining the pathological changes in the central nervous system of these patients and their correlations with the cognitive impairment	346
Contract 16-D/2010 Immunological correlations in different types of myositis	346
Contract 12-D/2010 Menstrual disorders and the role of the adipose tissue in overweight adolescents	347
Contract 1-D/2010 Evaluation of dysglycaemia in patients with acute coronary syndrome.....	348
Contract 3-D/2010 Assessment of morphological and functional changes in peripheral arteries in individuals with risk factors for atherosclerosis.....	349
Contract 5-D/2010 Assessment of alcoholic consumption in chronic hepatic diseases	350
Contract 11-D/2010 Adipocytokines in normal and complicated with gestational diabetes pregnancy	350
Contract 17-D/2010 Retrospective analysis of the diagnostic and therapeutic approach in patients with impaired somatotrope secretion (hypo-, hypersomatotropism) on the basis of own control group for Insulin-like growth factor -1	351
Contract 2-D/2010 Assessment of plasma total antioxidant status as a prognostic marker in critically ill patients.....	352
Contract 14-D/2010 Studies on the early postoperative results of the neurosurgical treatment of subaxial cervical spine degenerative diseases – comparison between fusion and discectomy	352
Contract 4-D/2010 3-Dimensional cephalometric analysis.....	353
MEDICO-CLINICAL AREA „YOUNG SCIENTIST 2011”	355
Contract 2-D/2011: Role of intraoperative neurophysiological mapping of the floor of the fourth ventricle in surgery for brainstem tumors	355
Contract 18-D/2011 Analysis the role of different viruses in the pathogenesis of idiopathic inflammatory myopathies.....	355
Contract 7-D/2011 Diagnostic value of TruScreen® for screening precancer and cancer of uterine cervix	357

Contract 20-D/2011 Research of informativity of DNA assay methods for chimerism in transplantation of haematopoietic stem cells.....	357
Contract 5-D/2011 The prognostic role of some of the inflammatory cytokines in patients with acute coronary syndrome with and without dysglycaemia	358
Contract 9-D/2011 Arterial Hypertension. Mild Cognitive Impairment	359
Contract 12-D/2011 Assessment of interaction between autonomic nervous system activity in patients with coronary artery disease	360
Contract 19-D/2011 Assessment of ventricular-vascular coupling in patients with heart failure with preserved ejection fraction	360
Contract 13-D/2011 Assessment of cell death in chronic hepatic diseases	361
Contract 16-D/2011 Detection of porphobilinogen deaminase gene mutations in Bulgarian families with acute intermittent porphyria.....	362
Contract 27-D/2011 Serum apelin levels in men with metabolic syndrome with or without hypogonadism	362
Contract 6-D/2011 Postoperative follow-up of patients with degenerative diseases of the cervical spine – a comparative study of surgical techniques with anterior approach.....	363
Contract 3-D/2011 Role of anaerobic bacteria in infections balanitis	364
Contract 17-D/2011 Immunoassay method (ICM) for rapid diagnosis of influenza in patients with clinical and epidemiological data on influenza.....	365
Contract 8-D/2011 Evaluation of the process of remodelling the periodontal space using biomarker from saliva and gingival fluid(MMP-8 and IL-1 β) during orthodontic treatment with fixed appliance	366
MEDICO-SOCIAL AREA „YOUNG SCIENTIST 2010”	368
Contract 19-D/2010 Study of the public attitudes towards some ethical and legal issues in the biomedical practice	368
COMPETITION „INFRASTRUCTURAL PROJECTS 2009” AND „INFRASTRUCTURAL PROJECTS 2010”	370
„INFRASTRUCTURAL PROJECTS 2009”	371
Contract 2-I/2009 Equipment of Vivarium in accordance of the requirements, regulating the defense and the humane attitude to the animals used in the fields of teaching and experimental work.....	371
Contract 4-I/2009 Establishment of a contemporary laboratory center for training and research of risk, working conditions and work ability.....	371

Contract 5-I/2009 laboratory for synthesis of biologically active compounds and their analytical characterization.....	372
Contract 6-I/2009 Electroretinographic changes in the retinal layers in patients with AMD and myopia. Follow up in ERG changes after anti-VEFG treatment	373
Contract 7-I/2009 Development of infrastructure and human resources guaranteeing conducting of qualitative scientific and competitive research in the field of medical education for improvement of educative work at the Medical University of Sofia	375
Contract 8-I/2009 Technological upgrade of the Sections Cell and Tissue Cultures and Microarray technologies and Laser Microdissection in Molecular Medicine Center, Medical University – Sofia	375
“INFRASTRUCTURAL PROJECTS 2010”	377
Contract 1-I/2010 Creation of the infrastructure for the interdiscipline experimental and scientific development of the dental medicine.....	377
Contract 3-I/2010 Updating and upgrading of infrastructure for expansion and optimization of the research and diagnostics of Helicobacter pylori infection	377
COMPETITION „STIMULATION OF SCIENTIFIC RESEARCH IN AREAS OF EXCELLENT ACHIEVEMENT” - 2009 AND 2011”	379
„STIMULATION OF SCIENTIFIC RESEARCH IN AREAS OF EXCELLENT ACHIEVEMENT 2009”.....	380
Contract 1-S/2009 Development of the pharmacotherapeutic, pharmacoeconomic, and pharmacoepidemiology model of the hypertension medicines therapy.....	380
Contract 2-S/2009 Annexin A5 promoter haplotypes as a risk factor for recurrent pregnancy loss.....	380
Contract 3-S/2009 Metabolism of exogenous induced homocysteine in rats. A model studies	381
Contract 4-S/2009 Genetic, neuropsychological and vascular factors in early diagnosis of Alzheimer’s disease and vascular dementia	383
„STIMULATION OF SCIENTIFIC RESEARCH IN AREAS OF EXCELLENT ACHIEVEMENT 2011”.....	385
Contract 1-S/2011 the effect of vitamins on homocysteine metabolism – model investigation on rats ...	385

КОНКУРСИ „ГРАНТ 2010” И „ГРАНТ 2011”

МЕДИКО-БИОЛОГИЧНА ОБЛАСТ „ГРАНТ 2010”

Договор 2/2010 Проучване на ефектите на мелатонин върху денонощната ритмика на депресивните състояния при кайнатен модел на епилепсия на темпоралния лоб у нормотензивни и спонтанно хипертензивни плъхове

Водещ изследовател: Проф. д-р Александър Георгиев Стойнев, дмн

Членове на изследователския екип:

- Петя Маркова, специалист, Катедра по Физиология, МФ, МУ София.
- Доц. Яна Чекаларова, дб, доцент, Институт по невробиология, БАН.
- Гл.ас. Даниела Пехливанова, дб, Институт по невробиология, БАН.

Базова организация: МФ, МУ-София, Катедра по патофизиология, ул. Георги Софийски 1, София 1431, astoynev@medfac.acad.bg

РЕЗУЛТАТИ:

Нормотензивни Wistar (WIS) и спонтанно хипертензивни плъхове (SHRs) имат промени в денонощните ритми при епилепсия на темпоралния лоб (TLE). При кайнатен (КА) модел на TLE е намалено предпочитанието към пиене на захарни разтвори през светлата фаза на денонощния цикъл. Хронично третиране с мелатонин доведе до частично премахване на анхедонията и поява на денонощни разлики с преобладаващо предпочитание през тъмната фаза от денонощието у WIS. У WIS TLE доведе до намаляване и загуба на денонощните вариации в двигателната активност в затворените рамене и повишена двигателна активност и време на престой в отворените рамене на повдигнат кръстосан лабиринт. Мелатонинът понижи броя на влизанията в отворените рамене. У SHRs TLE повиши двигателната активност в затворените рамене през светлата фаза и в отворените рамене през тъмната фаза. Третирането с мелатонин на епилептичните SHRs предизвика денонощни колебания във времето на престой в отворените рамене. WIS контролни и епилептични, показаха денонощни вариации в депресивното поведение на имобилизация при тест за принудително плуване. Мелатонинът намали времето на имобилизация през светлата фаза на денонощието. В обобщение, при КА модел на епилепсия се наблюдават нарушени денонощни ритми на редица функции. Данните след хронично третиране с мелатонин свидетелстват за участие на хормона в патогенезата на променените денонощни ритми на депресивните състояния.

Научни публикации и прояви:

- Tchekalarova J, Pechlivanova D, Atanasova T, Markova P, Lozanov V, Stoynev A. Diurnal variations of depressive-like behavior of Wistar and spontaneously hypertensive rats in kainate model of temporal lobe epilepsy. *Epilepsy & Behavior* 2011;20(2): 277-285.
- Petkova Z, Tchekalarova J, Pechlivanova D, Moyanova S, Kortenska L, Mitreva R, Popov D, Markova P, Lozanov V, Atanasova D, Lazarov N, Stoynev A. Treatment with melatonin after status epilepticus attenuates seizure activity and neuronal damage but does not prevent the disturbance in diurnal rhythms and behavioral alterations in spontaneously hypertensive rats in kainate model of temporal lobe epilepsy. *Neuropharmacology* 2013

- Tchekalarova J, Pechlivanova D, Atanasova M, Dimitrova A, Markova P, Stoynev A. (2011). The effect of long-term melatonin treatment after kainate-induced status epilepticus on diurnal variations of spontaneous motor seizures and behavioral changes in Wistar and spontaneously hypertensive rats. X-ти Национален конгрес по физиологични науки, Варна, 6-9 октомври 2011 г (Резюме).
- Попов D, Tchekalarova J, Pechlivanova D, Markova P, Stoynev A. (2011). Effects of chronic melatonin treatment on kainic acid-induced changes in arterial blood pressure, body weight and diurnal variations of locomotor and exploratory activity in Wistar rats and SHR. X-ти Национален конгрес по физиологични науки, Варна, 6-9 октомври 2011 г (Резюме).

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

Договор 6/2010 Участие на допамина в механизмите на светлинна адаптация: електроретинографско изследване чрез блокиране на D_1 рецепторите

Водещ изследовател: Доц. Елка Бориславова Йорданова-Попова, дм

Членове на изследователския екип:

- Доц. д-р Петя Купенова, дм
- Иван Иванов, специализант, УСБАЛИПБ "Проф. Иван Киров"

Базова организация: МФ, МУ-София, Катедра по физиология, ул. Георги Софийски 1, София 1431

РЕЗУЛТАТИ:

В настоящето изследване бе проучено участието на допамина, действащ чрез D_1 рецепторите, върху контрола на ретиналната чувствителност при различни условия на светлинна адаптация. За целта допаминовите D_1 рецептори бяха блокирани със селективния D_1 рецепторен антагонист SCH 23390 (10 μ M) и бе изследван ефекта на блокера върху функцията интензитет-отговор на b- и d-вълните в електроретинограмата (ЕРГ) на жаба в условия на адаптация към тъмно и към светло. Установено бе, че SCH 23390 предизвиква увеличаване на амплитудата на надпраговите b- и d-вълни и при двете условия на адаптация. Потенциращият ефект на блокера беше по-силно проявен върху медираните от пръчиците, отколкото върху медираните от колбичките ЕРГ вълни. Абсолютната чувствителност на b-вълната не беше променена, докато тази на d-вълната беше увеличена. Функцията интензитет-отговор на b-, но не и на d-вълната, беше изместена наляво по интензитетната ос, което отразяваше увеличената относителна чувствителност на ON отговора. Функцията $V - \log I$ на b-вълната имаше по-голям наклон и по-гъсна динамична област след D_1 рецепторната блокада и при двете условия на адаптация. Получените резултати показват, че ендогенният допамин, действащ чрез D_1 рецепторите, не играе съществена роля в процеса на светлинна адаптация, макар че променя по специфичен начин функцията интензитет-отговор на b- и d-вълните в ЕРГ.

Научни публикации и прояви:

- Popova E, Kупenova P. Effects of dopamine D1 receptor blockade on the intensity-response function of ERG b- and d-waves under different conditions of light adaptation. *Vision Research* 2011;51(14):1627-36.
- Popova E, Kупenova P. Effects of dopamine D1 receptor blockade on the frog ERG under different conditions of light adaptation. Joint Congress of FEPS and Turkish Society of Physiological Sciences. September 3-7, 2011. Yeditepe, Istanbul, Turkey.
- Popova E, Kупenova P, Ivanov I. Effects of D1 receptor blockade on the intensity-response function of frog dark adapted electroretinogram. X Национален конгрес по физиологични науки. 6-9 октомври, 2011, Варна, България.

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

Договор 35/2010 Сравнително проучване ефектите на хронично прилагани кофеин и дезипрамин върху поведението, болковия праг, терморегулацията и промените в биогенните моноамини при модел на депресия у плъхове

Водещ изследовател: Проф. д-р Красимира Симеонова Якимова, дм, дмн

Членове на изследователския екип:

- Гл.ас. Румен Николов, дм
- Камелия Станоева, студент
- Соня Иванова, химик
- Ст.н.с. I ст. Веселин Петков, дм, дмн, ИНБ
- Ст.н.с. II ст. Яна Чекаларова, доктор, ИНБ;
- Н.с. I ст. Даниела Пехливанова, доктор, ИНБ

Базова организация: МУ-София, МФ, Катедра по фармакология и токсикология- ул. Здраве 2
РЕЗУЛТАТИ:

Цел на настоящия проект беше изследване на ефектите на хронично въвеждания кофеин върху поведенческите, болкови, терморегулаторни и биохимичните промени при CUS- модел на депресия у плъхове. Ефектите на метилксантина бяха сравнени с тези на дезипрамин, за който е установен антидепресивен ефект при този модел на депресия. При модела на депресия животните развиха анхедония, придружена с намаляване на телесното тегло, двигателната активност в тест «отворено поле», повишаване нивото на тревожност при тест «повдигнат кръстосан лабиринт», поведение на заучена безпомощност при тест «принудително плуване» и покачване на телесната температура. С изключение на телесното тегло, изброените физически и поведенчески отклонения бяха подобрени при хронично третиране с дезипрамин (10 мг/кг, интраперитонеално). Хроничното прилагане на кофеин (8 мг/кг, пер ос) показва собствени ефекти, подобни на наблюдаваните при модела на депресия по отношение на телесната маса, двигателната активност и телесната температура. От друга страна, неговата ефективност е сравнима с тази на дезипрамина по отношение афинитет към сладки разтвори, нивото на тревожност и развитието на депресивен тип поведение при подложените на стресогени плъхове. Подобна тенденция бе наблюдавана и за двигателната активност. Кофеинът повишава

хипокампаалните нива на моноамините (МА) допамин и серотонин у депресираните плъхове. Взети заедно с нашите предишни резултати при еднократно прилагане на кофеин, настоящите резултати засилват възможността този метилксантин да има антидепресивна активност.

Научни публикации и прояви:

- Николов Р, Чекаларова Я, Пехливанова Д, Станоева К, Петков ВВ, Якимова К. Хронично приложение на кофеин и дезипрамин при експериментален модел на депресия у плъхове: ефекти върху телесната температура в норма и стрес. - Медицински преглед, 47, 2011, №1, 63-69.
- Pechlivanova D, Tchekalarova J, Petkova Z, Nikolov R, Yakimova K. Effect of long-term caffeine administration in chronic unpredictable stress model of depression in rats. *Compt Rend de L'Acad Bulg Sci.*, 64, 2011, №7
- Pechlivanova D, Tchekalarova J, Alova L, Stancheva St, Nikolov R, Yakimova K. Effect of long-term caffeine administration on depressive-like behaviour in rats exposed to chronic unpredictable stress. - *Behav Brain Res*, 2011
- Nikolov R, Pechlivanova D, Tchekalarova J, Stanoeva K, Petkov VV, K Yakimova. Comparison between the effects of chronic administration of caffeine and desipramine on body temperature of rats in norm and stress. – V National Congress of Pharmacy with international participation, April 1-3, 2011, Hisaria, *Abstr. Pharmacia*, 2011, Suppl., 99.
- Todorov I, Hristov M, Stanoeva K, Nikolov R, Yakimova K. Comparison of the effects of single and chronic caffeine administration on temperature of rats in norm and with model of depression. – X International Congress of Medical Sciences, Sofia, 12-15 May, 2011, Sofia, *Abstr. Tribuna medica*, Suppl. 1, 59.
- Pechlivanova D, Tchekalarova J, Atanasova Ts, Nikolov R, Yakimova K. Depressive-like behaviour of Wistar rats exposed to chronic unpredictable stress: Effect of long-term caffeine administration. 24th ECNP Congress, 3 - 7 September 2011, Paris, France, CG11P-0181.
- Pechlivanova D, Tchekalarova J, Petkova Z, Nikolov R, Yakimova K. Chronic unpredictable stress-induced antinociception: effect of long-term caffeine treatment. 24th ECNP Congress, 3 - 7 September 2011, Paris, France CG11P-0450.

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

Договор 29/2010 Клинико-генетично проучване върху честотата на 15q13.3 микроделции при идиопатични генерализирани епилепсии в детска и юношеска възраст – скрининг чрез MLPA анализ

Водещ изследовател: Доц. д-р Петя Стефанова Димова-Нелчинова, дм

Членове на изследователския екип:

- Доц. Венета Божинова-Чамова, дм
- Гл. ас. Албена Тодорова, дб
- Андрей Киров, магистър по молек. биология, докторант
- Ас. Диана Тодорова–Маринова

- Ас. Гергана Сарайлиева-Карамихова

Базова организация:., МФ, МУ-София, Катедра по Неврология, МБАЛНП „Св. Наум”, Детска неврологична клиника, ул. Д-р Л. Русев 1, София 1113

РЕЗУЛТАТИ:

При MLPA анализ на 100 пациенти с различни форми на идиопатична генерализирана епилепсия (ИГЕ) в детска и юношеска възраст установихме два случая с различен ИГЕ фенотип, съответно с рецидивираща микродупликация и микроделеция в 15q13.3. При момиче на 13 г. с генерализирани тонично-клонични пристъпи бе установена микродупликация, засягаща само гена *CHRNA7*. Молекулярно-генетичният анализ на семейството показва, че майката и сестрата на пациентката са асимптомни носителки на микродупликацията. Установен бе полиморфизъм (2 bp делеция) на *CHRFAM7A* фузионния ген при двамата родители, но не и у децата, като предполагаемата роля на това нарушение се свързва с механизмите на възникване на микродупликацията. Вторият пациент е момче с идиопатична детска абсанс-епилепсия (ИДАЕ) и леко умствено изоставане. MLPA анализът демонстрира 15q13.3 делеция, покриваща хромозомния район [15q13.2 - *MTMR15*, *TRPM1*, *KLF13*, *CHRNA7* – 15q13.4]. Генетичният дефект е унаследен от клинично здравата майка. Резултатите от проведеното клинично-генетично проучване потвърждават, че нарушенията в 15q13.3 хромозомна област са една от най-честите причини за различни фенотипни изяви на ИГЕ. Подобно на публикациите до момента се потвърждава и средната честота от около 1% на 15q13.3 микроделеция при ИГЕ, както и че съчетанието на ДАЕ и умствено изоставане е вероятно най-често срещаният «двоен» фенотип в рамките на 15q13.3 микроделеционния ИГЕ синдром.

Научни публикации и прояви:

- Димова П, Киров А, Тодоров Т, Божинова В, Сарайлиева Г, Тодорова А, Митев В. Два случая с идиопатична генерализирана епилепсия и нарушения в хромозомна област 15q13.3. XII Национален Конгрес по Неврология с международно участие, България, Самоков, 19-21 май 2011. *Българска Неврология* 2011;11(2): стр. 92, P33. (*Постерът е награден като най-добър в сесия „Епилепсия и пароксизмални състояния”*).
- Kirov A, Dimova P, Todorov T, Todorova A, Bojinova V, Saraylieva G, Mitev V. Chromosome 15q13.3 region disruptions in idiopathic generalized epilepsy. European Society of Human Genetic Conference, Amsterdam, The Netherlands, May 28 - 31, 2011. *Eur J Hum Genet* 2011, pp.408, P12.086.
- Kirov A, Yordanova I, Todorov T, Todorova A, Dimova P, Tincheva R, Litvinenko I, Yotovska O, Helbig I, Mitev V. 9th Balkan Congress of Medical Genetics, September 15-17, 2011, Romania, Timisoara. Poster.

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

Договор 20/2010 Серотонинергичната система като модулатор на невропатичната болка и гръбномозъчната глия при невропатична болка при плъхове

Водещ изследовател: Доц. Д-р Славина Кирилова Сурчева, дм

Членове на изследователския екип:

- Чл.кор. Проф. д-р Мила Власковска, дмн
- Проф. д-р Лъчезар Сурчев, дм
- Милко Милев, студент по медицина
- Кирил Сурчев, студент по медицина

Базова организация: МФ, МУ-София, Катедра по Фармакология и Токсикология, ул. Здраве 2, София1431

РЕЗУЛТАТИ:

Използвани бяха два модела за периферна невропатия при мъжки Wistar плъхове – хронична констриктивна увреда (CCI) и streptozotocin-индуциран диабет. Изследван бе ефектът на 5-HT_{2A/2C} рецепторния агонист (+/-)-2,5-dimethoxy-4-iodoamphetamine (DOI, 0.6, 1 mg/kg) и 5-HT_{2A/2C} антагонист ketanserin. Праговете за тактилна (von Frey test) и термична (heat plantar test) чувствителност бяха определяни преди и 1h след прилагането на агониста или антагониста. Активацията на спиналната микроглия (IL-1 β) бе имунохистологично маркирана чрез Iba 1 и OX-42. Търсена бе ко-локализация на IL-1 β и OX-42 в задния рог. CCI и STZ-диабетични плъхове развиват тактилна алодиния и термична хипералгезия. Прилагането на DOI (0.6 mg/kg) и ketanserin (0.5, 1mg/kg) не променя тези прагове на болка. При 1mg/kg DOI бе наблюдавана хипералгезия. Активация на микроглията се наблюдава и при двата модела, но тя е много по-силно изразена ипсилатерално на увредата при CCI плъхове, главно в дорзалните рога. Дорзалните фуникули също са въввлечени в тази активация. Двойното маркиране с OX42 и IL-1 β не показва ко-локализация. Пет-дневното третиране с DOI (1mg/kg, i.p.) и ketanserin (1 mg/kg, i.p.) понижава Iba1 имунореактивността.

Нашите резултати показват, че активацията на спиналната микроглия е по-изразена при CCI модела в сравнение с диабета. Може да се твърди, че серотониновата система е модулираща за невропатичната болка, а спиналните 5-HT_{2A} рецептори имат инхибиторен ефект върху микроглиалната активация.

Научни публикации и прояви:

- Surcheva S, Surchev K, Surchev L, Vlaskovska M. Spinal microglial activation and expression of IL-1 β in different models of neuropathic pain. *Compt Rend Acad Bulg Sci.* 2012;65(1): 121-6.
- Surcheva S, Surchev L, Surchev K, Vlaskovska M. 5-HT_{2A/2C} receptors implicates in neuropathic pain and microglial activation. *Compt Rend Acad Bulg Sci.* 2012;65(2):261-6.
- Surchev K, Vlaskovska M. Microglial activation and expression of IL-1 β IN different models of neuropathic pain. X International Congress of Medical Sciences, 12-15 May, Sofia, Bulgaria, pp100
- Surcheva S, Surchev L, Vlaskovska M. 5-HT_{2A/2C} receptors implicates in neuropathic pain and microglial activation. Xth National Congress of Bulgarian Society for Physiological Sciences Varna, 6-9 October 2011
- Surchev L, Surchev K, Surcheva S, Vlaskovska M. Involvement of astroglia and microglia in streptozotocin_induced neuropathic pain in rats. XX National Congress of the Bulgarian Anatomical Society. IX International Symposium of Clinical Anatomy, Varna, 30.09 – 02.10.2011

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

Договор 41/2010 Качествена и количествена динамика на глиалните клетки в развиващия се главен мозък на плъхове

Водещ изследовател: Проф. д-р Лъчезар Колев Сурчев, дм, дмн

Членове на изследователския екип:

- Ради Христов, студент
- Моника Шумкова, студент
- Иван Семерджиев, студент
- Любомир Бадев, студент
- Екатерина Златанова, лаборант
- Снежина Илиева, лаборант
- Събина Митова, лаборант
- Долорес Бръзицова, програмист

Базова организация: МФ, МУ-София, Катедра по анатомия, хистология и ембриология, бул. Св. Георги Софийски 1, София 1431

РЕЗУЛТАТИ:

Използван беше моделът на нормално постнатално развитие на плъх. В 9 възрастови периода беше проучена качествена и количествената динамика на промените на глиалните клетки в ЦНС. Те бяха изследвани чрез светлинна микроскопия в различни отдели на главния мозък (челна голямомозъчна кора, мазолесто тяло, таламус, сиво и бяло вещество на малкия мозък). В добавка бяха изследвани и сивото и бялото вещество на гръбначния мозък. Приложен бе имунохистохимичният АВС-метод за маркиране със специфични антитела – anti-GFAP за астроцити, anti-Iba 1 за микроглия и anti-CNPase за олигодендроцити. Маркирането на олигодендроцитите беше само по техните тела, а за астроцитите и микроглията бяха визуализирани и техните силно променящи се израстъци. Микроскопските препарати бяха изследвани с образен анализатор. Така бяха проучени два количествени показателя – имунореактивност и клетъчна гъстота. За астроглията и двата показателя нарастваха до 10 ден и в сивото, и в бялото вещество, последвано от намаление до края на периода. Тази тенденция беше налична и за микроглията. При нейното развитие кривите на имунореактивността и клетъчната гъстота бяха паралелни, показващи, че средната големина на клетъчните тела не се променя. Клетъчната гъстота на олигодендроцитите непрекъснато намаляваше, но имунореактивността им падаше само до 20 ден. Обяснението на тази динамика е резултат на глиалната пролиферация и следващата експанзия на мозъчните обеми.

Научни публикации и прояви:

- Enev R, Dimitrov A, Tomov N, Polyakov I, Polomski P, Surchev L. Postnatal development of microglia – an immunohistochemical investigation in the rat. *Compt Rend Acad Bulg Sci.* 2012;65(1):101-108; V.65 No2 pp.255-260
- Tomov N, Polomski P, Enev R, Dimitrov A, Polyakov I, Surchev L. Immunohistochemical investigation of astroglia during rat postnatal development. . *Compt Rend Acad Bulg Sci.* 65(2), 2012:247-254.

- Dimitrov A, Enev R, Polomski P, Tomov N, Polyakov I, Surchev L. Oligodendroglia during the postnatal rat development. Immunohistochemical investigation. Compt Rend Acad Bulg Sci. 2012 ;65(2): 255-260.
- Enev R, Godiniachki B, Polyakov I, Stoyanova V, Surchev L. Immunohistochemical examination of microglia in rat CNS – complex research of developmental changes. X International Congress of Medical Sciences, 12-15 May 2011, Sofia, Bulgaria, Abstract book, pp 39.
- Dimitrov A, Hristov R, Shumkova M, Surchev L. Immunohistochemical study of oligodendroglia during rat development. X International Congress of Medical Sciences, 12-15 May 2011, Sofia, Bulgaria, Abstract book, pp 40.
- Tomov N, Polomski P, Semerdzhiev I, Surchev L. Astrocyte population during the postnatal development of rat CNS – an immunohistochemical study. X International Congress of Medical Sciences, 12-15 May 2011, Sofia, Bulgaria, Abstract book, pp 41.
- Dimitrov A, Enev R, Polomski P, Tomov N, Polyakov I, Surchev L. Immunohistochemical study of oligodendrocytes during rat postnatal development. XX National Congress of the Bulgarian Anatomical Society, IX International Symposium of Clinical Anatomy, 30 September-2 October 2011, Varna, Bulgaria.
- Polomski P, Tomov N, Enev R, Dimitrov A, Polyakov I, Surchev L. Postnatal development of astroglia – an immunohistochemical study in rat CNS. XX National Congress of the Bulgarian Anatomical Society, IX International Symposium of Clinical Anatomy, 30 September-2 October 2011, Varna, Bulgaria.
- Polyakov I, Enev R, Dimitrov A, Tomov N, Polomski P, Surchev L. Microglia during the postnatal rat development – immunohistochemical investigation. XX National Congress of the Bulgarian Anatomical Society, IX International Symposium of Clinical Anatomy, 30 September-2 October 2011, Varna, Bulgaria .

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

Договор 21/2010 Взаимодействие на някои кратки неuropeптиди с СВ1 рецепторите в periaqueductal gray на плъх при имобилизационен стрес

Водещ изследовател: Проф. д-р Адриана Иванова Бочева, дм

Членове на изследователския екип:

- Доц. д-р Бойчо Ланджов, дм
- Ас. д-р Елена Джамбазова
- Ас. д-р Христина Ночева
- Д-р Димитър Кочев, докторант
- Людмила Астасидис, студент по медицина

Базова организация: МУ-София, МФ, Катедра по патофизиология, 1431София, ул. Здраве 2

РЕЗУЛТАТИ:

Невропептидите MIF-1, Туг-MIF-1 и киоторфин (Куо) понижават стрес-индуцираната аналгезия (SIA). Известно е, че MIF-1 и Туг-MIF-1 понижават увеличената в резултат на стрес експресия на TH- и NOS-имунореактивни неврони в periaqueductal gray (PAG) при имобилизационен, студов и топлинен стрес. Куо повишава плътността на NOS-имунореактивни и NADPH-d-реактивни неврони в паравентрикуларното хипоталамично ядро при студов стрес. MIF-1, Туг-MIF-1 и Куо взаимодействат с нитрикоксид-, опиоид- и адренергична системи. CB1-канабиноидния рецептор е широко разпространен в мозъка и има роля в регулацията на хипоталамо-хипофизо-адреналната ос в условия на остър стрес. Имунохистохимични данни показват, че CB1 рецепторите са представени с умерена плътност в PAG. Известно е, че опиоидите и канабиноидите модулират аналгезия в дорзолатералните, латералните и вентролатералните ядра на PAG. Целта на изследването бе да се изучат ефектите на MIF-1, Туг-MIF-1 и Куо (1 mg/kg, i.p.) върху експресията на CB1- невронални елементи в невропила на PAG след едночасов имобилизационния стрес. Имунохистохимични и хистохимични методи бяха използвани за определяне експресията на CB1- невронални елементи в невропила на PAG в мъжки плъхове Wistar. Нашите резултати показаха, че след едночасов имобилизационния стрес се повишава експресията на CB1- невронални елементи в невропила на PAG. Въвеждането на MIF-1, Туг-MIF-1 и Куо понижава в различна степен експресията на CB1- невронални елементи.

Научни публикации и прояви:

- Bocheva AI, Nocheva Ch, Landzhov BV, Malinova L, Bozhilova-Pastirova A, Ovtcharoff W. Immunocytochemistry of CB1 receptors in rat's periaqueductal gray after immobilization stress. XX Congress of the Bulgarian Anatomical Society, September 30 – October 2, Varna, Bulgaria, 2011, p 113.
- Bozhilova-Pastirova A, Bocheva A, Dzambazova E, Landzhov B, Malinova L, Ovtcharoff W. Distribution patterns of CB1 receptors in rat's cerebral cortex after immobilization stress. Immunocytochemical study. XX Congress of the Bulgarian Anatomical Society, September 30 – October 2, Varna, Bulgaria, 2011, p. 114.

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

Договор 27/2010 Изследване на молекулните основи на вродените аномалии на бъбреците и отделителната система (ВАБОС) в България. Роля на PAX2 за патогенезата на ВАБОС.

Водещ изследовател: Доц. д-р Анелия Христова Буева

Членове на изследователския екип:

- д-р Олга Белчева,
- Доц. д-р Радка Кънева, дм
- Дарина Качакова
- Недялка Бачева, специалист
- Проф. д-р Ваньо Митев, дм, дбн
- д-р Светлана Христова-Пандарова

- д-р Полина Митева
- д-р Димитър Русинов

Базова организация: МУ-София, МФ, Клиника по детска нефрология и хемодиализа, Катедра по педиатрия, МУ, София, бул. Ив. Гешов 11

РЕЗУЛТАТИ:

Вродените аномалии на бъбреците и отделителната система (ВАБОС) са тежки педиатрични заболявания, отговорни за 40% до 60% от случаите на хронична и крайна бъбречна недостатъчност при деца. Установено е, че при 10% - 15% от пациентите с ВАБОС се откриват дефекти в гените за два транскрипционни фактора с важна роля в ембриологичното развитие на пикочо-половата система - HNF1B и PAX2. Настоящото проучване е първи по рода си опит за установяване на ролята на PAX2 за патологията на ВАБОС в България. Изследвани бяха 20 болни деца от 17 семейства. Системният ход на включваше анализ за мутации в най-често засегнатия ген, HNF1B, и последващ скрининг за дефекти в PAX2. Използвани бяха MLPA анализ за откриване на големи делеции и дупликации и директно секвениране за точкови мутации. Скринингът за мутации в HNF1B позволи да се открие причината за заболяването при момиче с кистична хиподисплазия и ХБН –аминокиселинна замяна V61G засягаща димеризационния домен на транскрипционния фактор. При нито едно от 17-те изследвани семейства с болни деца не бяха открити патогенни дефекти в гена PAX2. Това най-вероятно се дължи на малкия брой изследвани пациенти. За пълното изясняване на ролята на PAX2 за патогенезата на ВАБОС в България е необходимо обхващането на по-широк кръг от болни.

Научни публикации и прояви:

- Пенчев В. Роля на гените HNF1B и PAX2 за развитие на вродени аномалии на бъбреците и отделителната система”, дипломна работа за присъждане на образователна степен магистър, София, 2011
- Penchev V, Beltcheva O, Boueva A, Miteva P, Kaneva R, Mitev V. Screening of TCF2 and PAX2 genes for mutations associated with congenital anomalies of the kidney and urinary tract in Bulgarian patients. European Society of Human Genetics Conference, Amsterdam, the Netherlands, 28-31.05.2011, p. 277

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

Договор 15/2010 Изследване на връзката между полиморфизмите в MBL гена (манозо-байндинг лектин) и възникването на дерматомиозита в България

Водещ изследовател: Доц. д-р Алексей Славков Савов, дм

Членове на изследователския екип:

- Проф. д-р Любка Стоянова-Митева, дм
- Гл. ас. д-р Любомир Дурмишев, дм
- Зорница Каменарска, доктор, фармацевт
- Доц. д-р Радка Кънева
- Румяна Додова, докторант, ЦММ

- Антоанета Велкова, лаборант, Клиника по дерматология и венерология

Базова организация: МУ-София, МФ, Национална генетична лаборатория, ЦММ, СБАЛАГ “Майчин дом”, 1431София, ул. Здраве 2

РЕЗУЛТАТИ:

Изследването е първи по рода си опит за изясняване на ролята на пет полиморфизма в *MBL* гена [-550 G/C (L/H), -221 C/G (X/Y), Arg52Cys (D), Gly54Asp (B), Gly57Glu (C)] за възникването на дерматомиозита в български пациенти. В изследването бяха включени 29 пациента с дерматомиозит у възрастни, 27 контроли със системен лупус еритематозус и 61 неродствени контроли, които съответстват на болните по пол, възраст и етническа принадлежност. Полиморфизмите бяха определени посредством PCR-RFLP анализ. Беше намерена социация между *MBL* -221 X (XX+XY) съдържащия генотип ($p=0.019$, OR 3.03, 95% CI 1.18-7.80) и X-алела ($p=0.046$, OR 2.16, 95% CI 0.98-4.79) и SLE. Въпреки че няма статистическа значимост честотата на *MBL* -550C (L) алелът е по-висока сред пациентите с лупус и е свързана с по-висок OR (OR 1.38 95% CI 0.72-2.63). Генотипът 52 AA ($p=0.07$, OR 5.49, 95% CI 0.67-45.14) и A алелът ($p=0.04$, OR 6.22, 95% CI 0.79-49.03) показват асоциация с дерматомиозит. В нашето изследване не беше открит 57C алелът нито сред пациентите, нито сред контролите. Хаплотипният анализ показва, че хаплотипът *MBL* -221G/52D/54A е по-често срещан сред контролите и има протективен ефект ($p=0.048$). Беше анализирана серумната концентрация на *MBL*, която варира в широки граници – от почти 0 до 350 350 $\mu\text{g/ml}$. В заключение полиморфизмите в *MBL* гена се асоциират както с дерматомиозит, така и със системен лупус.

Научни публикации и прояви:

- Георгиева Г. Проучване на връзката между полиморфизмите в *MBL* (манозо байндинг лектин) гена и възникването на дерматомиозита и системния лупус еритематодес в български пациенти. Дипломна работа за присъждане на научна степен „Магистър”. София, 2011.
- Dourmishev L. Dermatomyositis and Photosensitivity, 22 World Congress of Dermatology, Seoul 24-29 May, 2011.

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

Договор 32/2010 Скрининг за биомаркери чрез експресионни проучвания за определяне на степента на неоваскуларизация при индивидуални проби и пул от белодробни карциноми

Водещ изследовател: Проф. д-р Данаил Борисов Петров, дм

Членове на изследователския екип:

- Проф. д-р Драга Тончева, дбн, Катедра по медицинска генетика
- Доц. д-р Янина Славова, дм, Отделение по патоморфология, СБАЛББ „Св. София“
- Светлана Методиева, докторант, Катедра по медицинска генетика

Базова организация: МУ-София, МФ, Клиника по гръдна хирургия, СБАЛББ „Св. София”

РЕЗУЛТАТИ:

Чрез настоящото проучване беше характеризирана степента на неоваскуларизация на недребноклетъчни белодробни карциноми (НДКБК) чрез анализ на пул от туморни РНК (n=54) в сравнение с пул от контролни периферно разположени нетуморни тъкани (n=34). Беше анализирана експресията на 84 гени, асоциирани с неоангиогенезата, чрез прилагане на метода на real time PCR чипове. Резултатите демонстрираха промяна в експресията на гени, принадлежащи към различни функционални групи, включващи цитокини, екстрацелуларни матриксни регулатори, растежни фактори и адхезионни гени. Най-голяма степен на повишение при пула от НДКБК показва адхезионният регулатор *THBS2*, следван от цитокините *CXCL6* и *MDK*, растежният фактор *EFNA3* и протеазата *PLAU*. Сред гените с понижена експресия се откриха растежни фактори и рецептори, включващи асоциираният с лимфангиогенезата растежен фактор *FIGF*, рецепторите *TEK* и *SIPR1* и кодиращият лиганд на ТЕК *ANGPT1*. Понижена активност показаха голям брой матриксни гени (*PECAM1*, *LECT1*, *PROK2*, *TIMP3*, *PLG*, *PF4*) и цитокини (*IFNA1*, *IL6*, *IL1B*, *CXCL3*, *CCL2*, *TNF*). От своя страна с понижена експресия се характеризират и регулатори на адхезията (*CDH5*, *COL4A3*) както и транскрипционният фактор *NOTCH4*. С имунохистохимичен анализ на 12 случая на НДКБК с анти тяло срещу Cytokeratin се установи експресия във всички тумори, което доказва епителния им произход. На направения анализ на експресията на CD31 се установи корелация между степента на диференциация на карцинома и броя на интратуморните микросъдове – колкото по-ниско диференциран е НДКБК, толкова по-висок е броя на съдовете, което се свързва с агресивността на тумора, а и може да подпомогне идентифицирането на подгрупи пациенти, които да се лекуват с антиангиогенни медикаменти.

Научни публикации и прояви:

- Metodieva SN, Nikolova DN, Cherneva RV, Dimova II, Petrov DB, Toncheva DI. Expression analysis of angiogenesis-related genes in Bulgarian patients with early-stage non-small cell lung cancer. *Tumori*. 2011 Jan-Feb;97(1):86-94.

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

Договор 34/2010 Усъвършенстване на методите за диагностика и анализ на човешките полиомни вируси JC и BK при първични мозъчни тумори

Водещ изследовател: Доц. д-р Светлана Любомирова Христова, дм

Членове на изследователския екип:

- Проф. д-р Венцеслав Бусарски, дмн, Катедра по неврохирургия, УМБАЛ "Св. Иван Рилски", Клиника по неврохирургия
- Дилян Фердинандов, УМБАЛ „Св. Иван Рилски”, Клиника по Неврохирургия
- Илия Цеков, НЦЗПБ, Лаборатория по Молекулярна Вирусология
- Антония Петрова, НЦЗПБ, Лаборатория по Молекулярна Вирусология

Базова организация: МУ-София, МФ, Катедра по обща и клинична патология, Централната лаборатория по цитопатология, УМБАЛ „Александровска”

РЕЗУЛТАТИ:

Проучването продължава предшестваща изследователска дейност. Новите данни потвърждават резултатите от предходното изследване. При повторно изследване на 40 проби от пациентни диагностицирани с глиобластома отново всичките 20 бяха отчетени като LT положителни. В допълнение в резултат на ензимно третиране с Topoisomerase I при групата от 20 проби без детекция на LT при повторния анализ бяха наблюдавани две допълнителни проби с положителен резултат (нарастване с 10% в тази група). Тези резултати са в съзвучие с наблюденията на други научни колективи, но малката изследвана група не позволява поставянето на категорични изводи. Чрез секвенционен анализ бе доказана принадлежността на амплифицираните участъци към Тип 1 на Човешкия полиомен вирус JC. Бе потвърден късният прагов цикъл на нарастване на флуоресцентния сигнал и може да се изкаже хипотеза за непродуктивен ход на инфекцията. Наличието и на слаба експресия на LT, но без формиране на достатъчен брой зрели вириони биха се създали условия за малигна трансформация на заразените клетки. Потенциалът на JCV като ключов фактор в процеса на оонкогенеза се потвърждава, но за уточняване на етиопатогенетичните връзки са необходими по-големи изследвани групи, при които да се приложат на молекулярни ниво нови методи за количествен и качествен анализ.

Научни публикации и прояви:

- 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 Tumors. *Journal of Medical Virology* 83, 2011, 1608-1613.
- Tsekov ID et al. Application of Real-Time PCR Technologies for Analysis of JCV as a human Cancerogen, *Biotechnol. & Biotechnol. Eq.* 25, 2011, 2262-2265.

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

Договор 37/2010 Фактори, повлияващи честотата на вирулентност и антибактериална резистентност на *Helicobacter pylori* и превалиране на инфекцията у нас

Водещ изследовател: Доц. д-р Людмила Боянова Георгиева, дм; дмн

Членове на изследователския екип:

- Ст. ас. д-р Даниел Йорданов
- Гл. ас. д-р Румяна Марковска, дм
- Д-р Галина Гергова

Базова организация: МУ-София, МФ, Катедра медицинска микробиология, ул. Здраве 2, 1431 София; l.boyanova@lycos.com; l.boyanova@hotmail.com

РЕЗУЛТАТИ:

Щамовете с *cagE*⁺ и *cagA*⁺/*cagE*⁺ генотипове бяха по-чести при пептични язви и при най-възрастните пациенти. Генотипът *cagA*⁺/*cagE*⁻ беше по-рядък при мъже. Допълнителната двойка праймери повиши *cagA* детекцията. Най-добро дискриминиране на вирулентните щамове се получи с *cagA/cagE*, или *cagE*. Честотата на *cagE* нарастна с възрастта, докато *cagA*⁺/*cagE*⁻

генотипът беше свързан с възрастта и женския пол. Серопревалирането на инфекцията при безсимптомни възрастни беше 72.4% и негативно свързано с образованието на изследваните и родителите им. Инфекцията беше свързана с броя братя/сестри, провинцията, физическия труд и женския пол. CagA серопревалирането беше 66.7% при *H. pylori* серопозитивните и показва връзка с образованието на бащата. Намалването на инфекцията беше бавно през последните десетилетия, като вирулентните щамове бяха преобладаващи. От безсимптомните деца обаче, само 14.5% бяха *H. pylori* серопозитивни, от тях, 42.3% бяха CagA серопозитивни. Инфекцията се придобива през ранното детство и за разлика от възрастните е рядка между децата. При нелекувани симптоматични възрастни, рискови фактори за щамова резистентност бяха по-младата възраст за metronidazole, професията в здравеопазването за metronidazole и metronidazole+clarithromycin, женският пол за tetracycline и респираторните и уроинфекциите за clarithromycin и съотв. ciprofloxacin. Имаше малко по-висока metronidazole резистентност при диабетно болни. Всички резултати показват, че контролът на *H. pylori* инфекцията може да бъде значително подобрен.

Научни публикации и прояви:

- Boyanova L, Mitov I. Geographic map and evolution of primary *Helicobacter pylori* resistance to antibacterial agents. Expert Rev Anti Infect Ther. 2010; 8(1):59-70.
- Boyanova L, Yordanov D, Gergova G, Markovska R, Mitov I. Benefits of *Helicobacter pylori* *cagE* genotyping in addition to *cagA* genotyping. A Bulgarian study. Antonie Van Leeuwenhoek. 2011; DOI: 10.1007/s10482-011-9608-8.
- Железова Г, Йочева Л, Церовска Л, Карагъзова Д, Пенчева Б, Михайлов Р, Боянова Л. Серумни нива на анти - *H. pylori* IgG и CagA антитела при асимптоматични деца в България. (доклад). IX Национален Конгрес по Клинична Микробиология и Инфектология на Българската Асоциация на Микробиолозите (БАМ), 28 – 30. 04. 2011 г., гр. Пловдив.

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

Договор 1/2010 Участие на бъбречните нерви и nNOS в медирането на бързите колебания на артериалното налягане и сърдечната честота у спонтанно-хипертензивни плъхове

Водещ изследовател: Доц. д-р Нина Юриева Белова, дм

Членове на изследователския екип:

- Гл. ас. Юри Няголов, дм
- Ст. ас. Рене Милева-Попова
- Петя Маркова, биолог
- Деян Попов, студент
- Богдан Илиев, студент

Базова организация: МУ-София, МФ, Катедра по физиология, ул. Г. Софийски 1, София 1431

РЕЗУЛТАТИ:

Експериментите бяха проведени на будни нормотензивни плъхове Wistar и спонтанно-хипертензивни плъхове с интактни бъбречни нерви (W; SHR) и след двустранна бъбречна денервация (WD; SHRD). Селективното инхибиране на nNOS със 7-Nitroindazole (2 mg/kg/h, i.v.) не предизвика промени в средните стойности на артериалното налягане и сърдечната честота у изследваните групи животни. У нормотензивните плъхове Wistar инхибирането на nNOS промени симпатико-вагусовия баланс. У SHR инхибирането на nNOS усили колебанията на артериалното налягане. У нормотензивните плъхове с двустранна бъбречна денервация инхибирането на nNOS понижи симпатиково медираните колебания на артериалното налягане. У спонтанно-хипертензивните плъхове с двустранна бъбречна денервация селективното nNOS инхибиране не повлия вариациите както на IPI, така и на артериалното налягане. Азотният оксид, синтезиран от nNOS участва в модулирането на бързите колебания на сърдечно-съдовите вариабилни по различни механизми у нормотензивни и спонтанно-хипертензивни плъхове. Бъбречните нерви имат специфична роля в модулирането на ефектите от блокирането на nNOS у нормотензивни и у спонтанно-хипертензивни плъхове. Ефектите от инхибирането на nNOS върху плазмената ренинова активност не зависят от бъбречните нерви. Понижаването на плазмената концентрация на адреналин както у нормотензивните, така и у SHR, вероятно се дължи на въвличане на централни механизми, в отговор на инхибирането на nNOS в отсъстваща бъбречна инервация.

Научни публикации и прояви:

- Iliev B, Ognianova S, D Popov. The role of interaction between nNOS derivate nitric oxide and renal nerves on the modulation of fast interpulse interval oscillations in conscious rats. X International medical congress of medical sciences, Sofia Bulgaria, 12-15. 05, 2011, Tribuna medica, Supplement to issue1, Volume LXIII, p.62, 2011. Първа награда на предклиничната постерна сесия.
- Markova P, Iliev B, Girchev R Effects of renal nerves and nNOS-derived nitric oxide on heart rate variability in spontaneously hypertensive rats. Xth национален конгрес по физиологични науки, Варна, 6-9. 10. 2011г.

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

Договор 28/2010 Изследване на промоторно хиперметиране на биомакери в урина, асоциирани с рака на простатата и оценяване на тяхната диагностична стойност при български пациенти

Водещ изследовател: Проф. д-р Чавдар Крумов Славов, дмн

Членове на изследователския екип:

- Доц. д-р Радка Кънева
- Гл. ас. д-р Атанаска Миткова
- Проф. д-р Ваньо Митев, дм, дбн
- Д-р Еленко Попов
- Гл. ас. д-р Олга Белчева

- Дарина Качакова, докторант
- Доц. д-р Светлана Христова, Клиника по обща и клинична патология
- Гл. ас. д-р Александрина Влахова, Клиника по обща и клинична патология
- Ас. д-р Тихомир Диков, Клиника по обща и клинична патология

Базова организация: МУ-София, МФ, Катедра “Химия и Биохимия”, ch_slavov@yahoo.com

РЕЗУЛТАТИ:

Ракът на простатата (РП) е полигенно заболяване, съпътствано от многобройни епигенетични промени. Използвайки MethyLight технологията, ние проведохме анализ на промоторното хиперметиране на *RASSF2* и *HIST1H4K* гени в урина на група от 57 пациенти с РП и 72 контроли, от които 43 са млади асимптоматични мъже и 29 са пациенти с доброкачествено уголемяване на простатата (ДПХ). Целта е установяване ролята на двата гена, като нови неинвазивни биомаркери в прогнозата и диагнозата на РП в България. *RASSF2* не показва метилиране нито при пациентите, нито в двете контролни групи, което противоречи на публикуваните от Payne et al резултати. Това може да се дължи на популационни различия. Резултатите за *HIST1H4K* показват, че най-вероятно метилирането на този ген се повишава с напредването на възрастта. Не наблюдавахме метилиране при младите асимптоматични мъже, а метилирането при пациентите не се различава от това при контролите с ДПХ. Промоторното хиперметиране на *HIST1H4K* показва слаба корелация с висок Gleason score, но за да се изясни ролята му за развитие на агресивен РП, то трябва да се изследва по-голяма извадка от пациенти и контроли с ДПХ. *HIST1H4K* не показва корелационна зависимост с PSA и туморния стадий в нашето изследване. Предстои да се изясни неговата роля в развитието на метастази.

Научни публикации и прояви:

- Kachakova D, Popov E, Mitkova A, Beltcheva O, Vlahova O, Vlahova A, Dikov T, Christova S, Slavov C, Mitev V, Kaneva R. Promoter hypermethylation of HIST1H4K and RASSF2 in urine from prostate cancer patients. Eur Assoc for Cancer Research, 2012, 7-10 юли, Барселона, постер S123-124.

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

Договор 22/2010 Молекулярно-генетични проучвания върху механизмите на резистентност към аминопеницилини на клинично значими щамове *Haemophilus influenzae* и честотата им на разпространение

Водещ изследовател: Доц. д-р Лена Петрова Сечанова, дм

Членове на изследователския екип:

- Проф. д-р Иван Митов, дмн
- Гл. ас. д-р Весела Райкова
- Ас. д-р Томислав Костянев

Базова организация: МУ-София, Медицински факултет, Катедра по медицинска микробиология, ул. Здраве 2, София-1431; lenasetchanova@hotmail.com

РЕЗУЛТАТИ:

Общо 259 щама *H. influenzae* изолирани за периода 1994 до 2010 от пациенти на всички възрасти бяха изследвани: 64 инвазивни и 195 респираторни щамове. Децата на възраст до 5 години бяха 62.9% от всички пациенти. Серотиповото разпределение на всички щамове показва: серотип b бяха 24.3%; по 1 щам от серотип f и a бяха открити; а останалите 194 щамове (74.9%) бяха нетипабилни (безкапсулни) изолати на *H. influenzae* (NTHi). Сред децата до 5 години с инвазивна инфекция всички щамове, с изключение на 2, бяха от серотип b. Сред респираторните щамове изолирани от деца и възрастни с инфекция на долен и горен респираторен тракт най-често се изолираха NTHi щамове (97.4%). Честотата на резистентност към антимикробни препарати беше: за ampicillin/amoxicillin (22.8%), tetracycline (12.7%), chloramphenicol (12.0%), cefaclor (8.1%), azithromycin (4.0%), cefuroxime sodium (1.9%), cefixime (1.2%) и rifampin (1.1%). Резистентността към ampicillin се дължеше най-често на β -лактамазна продукция - 17.4% за всички изследвани щамове. Бета-лактамазната продукция беше по-честа причина за резистентност при инвазивните щамове (34.4%), а сред респираторните беше едва 11.8%. Според резистентния МИК фенотип, 14 щамове (7.2%) бяха β -лактамаза не продуциращи ampicillin-резистентни щамове (BLNAR), като всичките бяха респираторни изолати. Мутации в *ftsI* ген бяха намерени при 13 щамове BLNAR, които беше намерено водят до различни модели на аминокиселинни замени в RBP3 протеин. Включената наскоро Hib ваксина в имунизационния календар у нас ще доведе до редуциране на инвазивните инфекции причинени от серотип b на *H. influenzae*, но респираторните инфекции се причиняват от нетипабилни. Резултатите показват необходимост от непрекъснат мониторинг на антимикробната резистентност с цел избор на подходяща емпирична терапия за пациентите с инфекция.

Научни публикации и прояви:

- Сечанова Л, Костянев Т, Узунова-Райкова В, Проевска Ю, Митов И. Серотипиране и резистентност към антибиотици на инвазивни и респираторни щамове *Haemophilus influenzae* изолирани за периода: 1994-2009 год. Инфектология. 2010. XLVII, 2: (под печат).
- Костянев Т, Сечанова Л, Узунова-Райкова В, Нашев Д, Митов И. Антимикробна чувствителност на клинични изолати *Haemophilus influenzae*. IX Национален конгрес по клинична микробиология и инфекции на БАМ, 28-30 април 2011, Пловдив, България (сб. резюмета), стр.24. (Доклад)
- Kostyanev T, Setchanova L, Ouzounova-Raykova V, Nashev D, Mitov I. Microbiological investigation of *Haemophilus influenzae* strains isolated from children with meningitis, acute otitis media and respiratory diseases. 29 the Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases (ESPID), Hague, Netherlands, June 07-11, 2011; Abstract: A-314-0001-00596.

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

Договор 47/2010 Трансмисия на *P.gingivalis*, *A.actinomycetemcomitans* и *T.forsythia* при родители с пародонтално заболяване и техните деца**Водещ изследовател:** Проф. д-р Ангелина Илиева Киселова-Янева, дм, дмн**Членове на изследователския екип:**

- Гл.ас. д-р Мариета Белчева, Катедра по образна и орална диагностика
- Доц. д-р Цонко Узунов, дм, Катедра по пародонтология
- Доц. д-р Мая Рашкова, дм., Катедра по детска дентална медицина”
- Гл.ас. д-р Сашка Търгова, Катедра по детска дентална медицина”

Базова организация: МУ-София, ФДМ, бул. “Г.Софийски”1**РЕЗУЛТАТИ:**

Пародонталните заболявания са социално значими заболявания, които се наблюдават както при възрастни, така и при млади пациенти. Не малка част от гингивалните заболявания в детско-юношеска възраст преминават в деструктивно пародонтално заболяване. Въпреки рядката честота на агресивния пародонтит в детска възраст, неговото тежко протичане представлява проблем в детската дентална медицина. Изследването цели проверка на хипотезата, че *P.gingivalis*, *T. forsythia* и *A. actinomycetemcomitans* се откриват по-често при децата на родители с пародонтит, отколкото при здравата популация. Използвани изследователски методи:

1. Полимеразно-верижна реакция (PCR).
2. Културелно изследване с биохимична идентификация.

При използването на PCR, *P.gingivalis* се установи в 35,5% от родителите с пародонтит и в 6,5% от техните деца и съответните контролни групи, като не се установи връзка между родител и дете. Според културелния метод, по отношение на *A. actinomycetemcomitans*, този микроорганизъм в контролната група родители не беше намерен, а се установи в 19,4% от родителите с пародонтит и в 9,7% от техните деца и децата контроли, като се установи връзка между родител и дете. *T. forsythia* не беше открит с нито един от използваните методи. Проучването на такива корелации и стандартизиране на методиките за тяхното установяване ще добави нов акцент в оценката на риска от пародонтално заболяване при подрастващите.

Научни публикации и прояви:

- Belcheva MD et al. Transmission of *P.gingivalis* from caregivers to children. J of IMAV 2012;18(2):157-162.
- Belcheva MD et al. Transmission of *P.gingivalis* from caregivers to children. 22nd Meeting of IMAV, Varna, Bulgaria, 3-6 May 2012

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

Договор 19/2010 Определяне концентрациите на биогенни амини в ежедневно консумирани хранителни продукти и оценка на ефекта им върху здравето и заболяванията на населението в България**Водещ изследовател:** Проф. д-р Ваньо Иванов Митев, дм, дбн

Членове на изследователския екип:

- Проф. д-р Любка Митева, дм
- Валентин Лозанов, химик
- Анелия Василева, химик

Базова организация: МУ-София, МФ, Катедра по медицинска химия и биохимия, София 1431, ул. Здраве 2

РЕЗУЛТАТИ:

Разработен бе нов метод за анализ на вещества съдържащи amino група в молекулата си. Методът е базиран на реагента, условно наречен от нас FAESC, (1-([2-(2-fluoro-9-oxoacridin-10(9H)-yl)ethoxy]carbonyl)oxy)pyrrolidine-2,5-dione), който селективно реагира с amino групи. Специфичните свойства на реагента позволяват анализираните вещества да бъдат детектирани чрез разнообразни техники –УВ, флуоресценция или масс спектрометрия. Методът се характеризира с висока прецизност и нисък праг на детекция. Този метод беше приложен при анализа на съдържанието на биогенни амини, полиамини и amino киселини при шест групи хранителни продукти. Анализирани бяха общо 136 проби. Получените резултати показват, че се наблюдава значително снижаване в количествата на amino киселините при преработка на продуктите. От друга страна количествата на хистамин, путресцин и кадаверин, за които е прието, че са индикатори за свежестта на даден продукт, се повишават незначително в резултат на обработките. Статистическите анализи на данните от изследването показват, че българина поема достатъчно високи количества на amino киселини и полиамини чрез храната, които са сравними с тези докладвани за страните от средиземноморския район.

Научни публикации и прояви:

- Lozanov V, Vasileva A, Ruseva S, Ivanov I, Mitev V. New reagent for fluorescence labelling of amino groups – synthesis, properties and application, P 5, 6th Bulgarian peptide symposium, Panichishte 2011

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

Договор 7/2010 Сравнително *in vitro* изследване на ефектът на електрофореза с постоянен електрически ток върху проникемостта на медикаменти през *delta apicalis* и през дентин на екстрахирани човешки зъби

Водещ изследовател: Проф. д-р Андон Димитров Филчев, дм, дмн

Членове на изследователския екип:

- Проф. д-р Славчо Димитров, ФДМ-Варна
- д-р Васил Калчинов, докторант
- Ст. ас. д-р Виолета Доганджийска
- Ас. д-р Цветелина Георгиева
- Ваня Мантарева, дх, Институт по Органична Химия, БАН
- Иван Ангелов, дф, Институт по Органична Химия, БАН

Базова организация: МУ-София, ФДМ, Катедра „Консервативно зъблечение” бул. Г. Софийски 1

РЕЗУЛТАТИ:

В изследването със зъбни корени бе направена количествена оценка на медикаментите, когато те са въведени със йонофореза и апликация. Резултатите показват, че е налице статистически значима разлика между апликационното и йонофоретично въвеждане, при йонофореза значително количество медикаменти преминават през foramen apicale delta и apicale. Подобни резултати се получиха и при въвеждането на медикаменти през дентиновите срезове. Най-голямо количество калциеви йони преминават през дентиновите срезове при йонофореза с калциев глюконат следват Са(ОН)₂, калц. глюконат дифузия, МТА цимент. При въвеждането на витамин С и В₁₂ нямаше статистически значима разлика при йонофоретичното и апликационно въвеждане на медикаментите. При сравняване по групи няма значима разлика при йонофоретичното въвеждане на медикаменти, но имаше значима разлика при апликационното въвеждане.

Научни публикации и прояви:

- Kalchinov VP et al. Comparative *in vitro* study of drugs penetration through delta apicalis and foramen apicale. Орална презентация докладвана на 21-та научна асамблея на ИМАБ, България, гр. Варна, Златни Пясъци, 12-15 май 2011 г.
- Dogandzhiyska VD et al. In vitro investigation of calcium ions permeability through dentin sections. Докладвано като постер на BaSS 2011 г, Румъния, Букурещ.

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

Договор 46/2010 Дизайн на нови метални комплекси с органични лиганди. Изследване за противотуморна и антибактериална активност

Водещ изследовател: Доц. Дарвин Славчев Иванов, дх

Членове на изследователския екип:

- Доц. Адриана Бакалова, дх
- Доц. Росен Буюклиев, дх
- Доц. Георги Момеков, дф
- Цветелина Иванова, студент

Базова организация: МУ-София, ФФ, Катедра „Химия”, Катедра „Фармакология, фармакотерапия и токсикология”, 1000 София, ул. “Дунав” 2

РЕЗУЛТАТИ:

За целия период съгласно заплануваната програма са синтезирани 10(десет) нови комплекса на Pt(II), Pt(IV), Pd(II) и Pd(IV) с лиганди 3-етил-5-метил-5-(4-пиридил)хидантоин, 3-пропил-5-метил-5-(4-пиридил)хидантоин и тиоциклопентанспиро-5'-хидантоин. Всички тези съединения са охарактеризирани в твърдо състояние и в разтвор за доказване на молекулните им формули. За някои от тях са направени квантовохимични изчисления за предсказване на структурата на новополучените комплексни съединения. Използван е DFT метода B3LYP с

базис сет LANL2DZ чрез който са определени структурните формули на комплексите. На базата на всички получени резултати са представени най-вероятните химични формули на съединенията. Всички новополучени съединения са изследвани за цитотоксична активност *in vitro* върху набор от човешки туморни клетъчни линии. Изследванията показват, че новополучените комплекси проявяват концентрационно-зависима антипролиферативна активност. От всички нови комплексни съединения единствено комплексите на Pt(IV) с 3-етил-5-метил-5-(4-пиридил)хидантоин и 3-пропил-5-метил-5-(4-пиридил)хидантоин проявяват значителна противотуморна активност, като комплекса на Pt(IV) с 3-пропил-5-метил-5-(4-пиридил)хидантоин проявява дори по-висока цитотоксична активност от референта Cisplatin.

Научни публикации и прояви:

- Bakalova AG, Varbanov H, Buyukliev R, Momekov G, Ivanov D, Doytchinova I. Platinum Complexes with 5-Methyl-5(4-pyridyl)hydantoin and Its 3-Methyl Derivatives: Synthesis and Cytotoxic Activity – Quantitative Structure-Activity Relationships. *Archiv der Pharmazie* vol. 344 issue 4 April 2011. p. 209-216
- Иванова, Цв. А. Синтез, физикохимично и сравнително фармакологично изследване на платинови и паладиеви комплекси, Студентска Научна сесия, гр. София, България, 04.12.2010 г.
- Bakalova AG et al. Design and Comparativ Cytotoxic Investigation of Some new Platinum Complexes with 5-methyl-5-(4-pyridyl) hydantoin and its Derivatives. Пети Национален конгрес по Фармация с международно участие, гр. Хисаря, България, 1-3 април 2011 год.
- Ivanova Zv et al. Synthesis and Comparative Pharmacological Investigation of new Platinum and Palladium Complexes with 3-amino- α -tetralonspiro-5'-hydantoin. Пети Национален конгрес по Фармация с международно участие, гр. Хисаря, България, 1-3 април 2011 год.

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

Договор 3/2010 Алтернативен подход за получаване на юстицидин Б чрез трансформирани коренови култури на лечебното растение *Linum narbonense*

Водещ изследовател: проф. Илиана Илиева Йонкова, дфн

Членове на изследователския екип:

- Гл. ас. Стефан Нинов
- Искра Антонова
- Емилия Кирилова
- Янчо Зарев, студент
- Христо Василев, студент

Базова организация: МУ-София, ФФ, Катедра по Фармакогнозия и ботаника ул. Дунав 2, 1000 София

РЕЗУЛТАТИ:

Найгу root култури бяха инициилани от листни експлантанти на *Linum narbonense* чрез инфектиране с *Agrobacterium rhizogenes*. Генетичната трансформация бе доказана чрез PCR

анализ, който показва интегрирането на *rol A* и *rol C* гени в растителния геном. Калус, суспензии и hairy roots културите от *Linum narbonense* акумулират арилнафталеновия лигнан юстицидин В като главен компонент. Hairy roots продуцират 5-пъти по-висок добив от юстицидин В (7.78mg/g DW) в сравнение с калуса (1.57 mg g⁻¹ dwt).

Научни публикации и прояви:

- Ionkova I, Apostolova P, Momekov G. Hairy roots of *Linum narbonense*: a new valuable tool for production of a potent anticancer lignan Justicidine B, *Fitoterapia* (Ital.) 2011
- Nikolov St, Ionkova I, Krasteva I. Bulgarian flora as a source of new biologically active natural structures with anticancer activity, V Национален конгрес по фармация с международно участие, Хисаря 1-3 април 2011.

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

Договор 48/2010 Проучвания върху микроглия при експериментална епилепсия: фармакологични ефекти на миноциклин

Водещ изследовател: проф. д-р Надка Иванова Бояджиева, дм, дмн

Членове на изследователския екип:

- Гл. ас. д-р Павлина Гатева

Базова организация: МУ-София, Медицински факултет, Катедра по фармакология и токсикология, ул. Здраве 2

РЕЗУЛТАТИ:

Каиновата киселина предизвиква дозо-зависимо увеличаване на два възпалителни цитокина - TNF-alpha и IL-1 beta в хипокампа на мъжки плъхове. Миноциклин понижава нивата на TNF-alpha и IL-1 beta в хипокампа на мъжки плъхове, третирани с каинова киселина. По настоящият проект е извършена допълнителна научно-изследователска дейност, свързана с определяне влиянието на каинова киселина върху глутатион и нитрити в хипокампус на плухове. Резултатите показват намаляване на ендогенния клетъчен антиоксидант глутатион и увеличаване на нитрити. Допускаме роля на оксидативен стрес в механизмите на действие на каинова киселина. Посочените по-горе резултати са представени в две публикации на английски, подготвени за печат и в 3 абстракта, представени на конгреси. Нашите проучвания документират факти за про-възпалителни цитокини и оксидативен стрес в механизмите на епилепсия. На база на настоящите научни доказателства могат да се търсят нови фармакотерапевтични подходи в комплексното лечение на епилепсия. Това е съвременен въпрос в светлината на увеличаване на броя на пациенти с т.н. резистентни за фармакотерапия форми на епилепсия. Научният екип предвижда да продължи и задълбочи изследванията в това направление.

Научни публикации и прояви:

- Gateva P, Boyadjieva N. Minocycline inhibits tumor necrosis factor - alpha and interleukine - 1 beta in hippocampus of rats treated with kainic acid. *Compt Rend Acad Bulg Sci.* 2012;65(3):397-402.

- Војаджиева N, Gateva P. Effect of kainic acid on TNF-alpha in male rats. Пети национален конгрес по фармация с международно участие. Хисаря 1-3 април 2011-08-10, Фармация LVIII 2011, Supplement p. 97
- Војаджиева N, Gateva P. Effects of the kainic acid of free radicals in hypothalamus. X-ти национален конгрес на Българското дружество по физиологични науки, Варна, 6-9 октомври 2011
- Gateva P, Vojadjieva N. Protective role of minocycline on kainic acid-induced epilepsy – possibly mediated via microglia cytokinine supresson. . X-ти национален конгрес на Българското дружество по физиологични науки, Варна, 6-9 октомври 2011

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

МЕДИКО-БИОЛОГИЧНА ОБЛАСТ „ГРАНТ 2011”**Договор 24 /2011 Епидемиология и профилактика на кожните заболявания в детска възраст****Водещ изследовател:** Доц. д-р Каролина Дошева Любомирова, дм**Членове на изследователския екип:**

- Проф. д-р Невена Цачева-Христова, дм
- Доц. Силвия Младенова, дм
- Доц. д-р Кристина Попова, дм
- д-р София Георгиева, дм

Базова организация: МУ-София, ФОЗ, Катедра по трудова медицина, ул. Бяло море 8, София, 1527**РЕЗУЛТАТИ:**

В проучването са участвали ученици от 55то общообразователно училище на възраст 6 до 18 години. Изнесени са серия беседи за запознаване на училищното ръководство и родителите със същността, целите и задачите на проучването. От раздадените 635 декларации за информирано съгласие са върнати 223 декларации. От тях 172 родители са съгласни на децата им да бъде предоставено допълнително здравно образование по отношение на кожните заболявания, а 21 считат, че това не е необходимо. Сред същата група родители, 161 са изразили съгласие детето им да бъде безплатно прегледано и консултирано от специалист-дерматолог, докато 32 не са съгласни. От прегледаните 160 деца при 113 са установени различни по вид и тежест кожни заболявания като на всички е назначена терапия и е проведена индивидуална консултация. На 85 деца от тях са проведени вторични, а на 56 деца- третични дерматологични прегледи. Резултати от прегледите показват, че в групата на децата до 8 до 11 години преобладават оплакванията от atopичен дерматит (35% от прегледаните), а в групата на по-големите ученици – от акне (17%). Резултатите от проучването показват, че допълнителна здравна информация желаят родители, чиито деца имат съответни здравни проблеми, налагащо лечение. За останалите здравната грамотност не е приоритет, което е причина за ограничаване на здравната култура и на децата им.

Научни публикации и прояви:

- Любомирова К, Цачева Н, Петров И, Денчева Р, Евстатиева С, Младенова С, Попова Кр. Епидемиология и профилактика на кожните заболявания в детска възраст. Здр.мениджмънт, 2011, бр.6, 49-53.
- Любомирова К. Роля на здравната промоция за профилактика на кожните заболявания в детска възраст, SU, 2012
- Любомирова К. Роля на здравната промоция за профилактика на кожните заболявания в детска възраст, Конференция с международно участие „Детето във фокуса на педагогическото взаимодействие и социалната работа” 23-24 ноември 2012 г., *Ректорат на СУ „Св. Климент Охридски”*

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

Договор 23/2011 Ефекти на неuropeптитите Tyr-W-MIF-1 и Tyr-K-MIF-1 върху CB1-рецепторите в periaqueductal gray на плъх при студов стрес

Водещ изследовател: Проф. д-р Адриана Иванова Бочева, дм

Членове на изследователския екип:

- Гл. ас. д-р Христина Ночева
- Доц. д-р Бойчо Ланджов, дм, Катедра по Анатомия и хистология
- д-р Димитър Кочев, докторант, Катедра по Неврология;
- Гл. ас. д-р Мимоза Цветкова
- Гл. ас. д-р Лина Малинова, дм, Катедра по Анатомия и хистология
- Людмила Астасидис, студент по медицина

Базова организация: МУ – София, МФ, Катедра по патофизиология, ул. Здраве 2, София 1431

РЕЗУЛТАТИ:

Неuropeптитите Tyr-W-MIF-1 и Tyr-K-MIF-1 понижават стрес-индуцираната аналгезия. Известно е, че те понижават увеличената в резултат на стрес експресия на TN- и NOS-имунореактивни неврони в periaqueductal gray (PAG) при имобилизационен, студов и топлинен стрес. Tyr-W-MIF-1 и Tyr-K-MIF-1 взаимодействат с нитрикоксид-, опиоид- и адренергичната системи. CB1-канабиноидният рецептор е широко разпространен в мозъка и има роля в регулацията на хипоталамо-хипофизо-адреналната ос при остър стрес. Имуннохистохимични данни показват, че CB1 рецепторите са представени с умерена плътност в PAG. Известно е, че опиоидите и канабиноидите модулират аналгезията в дорзолатералните, латералните и вентролатералните ядра на PAG. Целта на изследването бе да се изучат ефектите на Tyr-W-MIF-1 и Tyr-K-MIF-1 върху експресията на CB1- невронални елементи в невропила на PAG след едновременно студов стрес, както и взаимодействието им с CB1-антагониста AM251. Имуннохистохимични и хистохимични методи бяха използвани за определяне експресията на CB1- невронални елементи в невропила на PAG в мъжки плъхове порода Wistar (180-200g). Резултатите показаха, че след едновременно студов стрес се повишава експресията на CB1-невронални елементи в невропила на PAG, което е в подкрепа на литературните данни. Въвеждането само на Tyr-W-MIF-1 и Tyr-K-MIF-1, както и съвместното им въвеждане с AM251 понижи в различна степен експресията на CB1- невронални елементи в PAG след студов стрес.

Научни публикации и прояви:

- Nocheva H, Bocheva A, Malinova L, Bozhilova-Pastirova A. Interaction of Tyr-W-MIF-1 and Tyr-K-MIF-1 with CB1-receptors in PAG during cold stress. Vth Morphological Days IXth National Conference of Anthropology, Sofia, June 1-3, 2012

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

Договор 30/2011 Изследване на влиянието на селективния ангиотензин ат1 рецепторен антагонист лосартан върху денонощната ритмика на депресивните състояния при каинатен модел на темпорална епилепсия у нормотензивни и спонтанно хипертензивни плъхове

Водещ изследовател: Проф. д-р Александър Георгиев Стойнев, дмн

Членове на изследователския екип:

- Специалист Петя Маркова, Катедра по физиология
- Специалист Валентин Лозанов, Катедра по медицинска химия и биохимия
- Силвия Русева, докторант, Катедра по медицинска химия и биохимия
- Гл. ас. Даниела Пехливанова, дб, БАН
- Доцент Яна Чекаларова, дб, БАН

Базова организация: МУ-София, МФ, Катедра по патофизиология, ул. Георги Софийски 1, София 1431

РЕЗУЛТАТИ:

Проучен е ефектът на АТ1 рецепторен антагонист лосартан върху денонощната динамика на депресивни състояния у нормотензивни Wistar и спонтанно хипертензивни плъхове SHR при каинатен (КА) модел на темпорална епилепсия (TLE). Чрез денонощно видеонаблюдение беше отчитана латенцията за проява на спонтанните гърчови пристъпи (СПП) след КА-предизвикан епилептичен статус. Тестовите за депресивен тип поведение бяха проведени една седмица преди преустановяване на третирането с лосартан. Третирането с лосартан 10 мг/кг/30 дни (per os) удължи латенцията за поява на СПП у двете породи плъхове. КА-предизвиканата TLE понижи предпочитанието към сладки разтвори през светлата фаза на цикъла светло/тъмно у двете породи плъхове. Лосартан предизвика депресивен тип поведение през светлата фаза у Wis плъховете при теста за прием на сладки разтвори. Лосартан не промени липсата на предпочитание за сладки разтвори през светлата фаза у двете породи епилептични плъхове, но при теста за принудително плуване показва антидепресантен ефект през тъмната фаза у Wistar и през двете фази на цикъла светло/тъмно - у SHR плъхове. Лосартан потенцира локомоторната хиперактивност у епилептични Wistar. За нивото на безпокойство бе наблюдаван порода- и фаза-зависим ефект на лосартан – анксиогенен у интактни и епилептични Wistar и анксиолитичен у интактни SHR през светлата фаза. Хроничното третиране с лосартан понижи серотониновото ниво в хипокамп както у интактни SHR, така и у двете породи плъхове с епилепсия. Нашите данни позволяват да се приеме участие на АТ1 рецептори в механизма на промяна на денонощните ритми на депресивно поведение при КА модел на TLE у нормотензивни и хипертензивни плъхове.

Научни публикации и прояви:

- Ivanova N, Pechlivanova D, Tchekalarova J, Stoynev A. Effect of chronic treatment with losartan on diurnal variations of behavior in kainate model of temporal lobe epilepsy. *Compt Rend Acad Bulg Sci*. 2012.
- Ivanova N, Pechlivanova D, Atanasova M, Tchekalarova J. Effect of chronic treatment with losartan on diurnal variations of behavior of Wistar rats in kainate model of temporal lobe epilepsy. *Scientific Anniversary Conference with International Participation "30 years Higher Medical Education"*, May 21-22, 2012, Stara Zagora (abstract). Постер № 33.

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

Договор 56/ 2011 Асоциативно изследване на кандидат-гени и ендофенотипи при биполярно афективно разстройство

Водещ изследовател: Проф. д-р Вихра Крумова Миланова, дмн

Членове на изследователския екип:

- Доц. Радка Кънева, дм
- Д-р Туран Асан, докторант
- Ас. д-р Катерина Акабалиева
- Олга Белчева, дб
- Мина Ангелова, докторант

Базова организация: МУ-София, МФ, УМБАЛ “Александровска”, Катедра по психиатрия, Психиатрична клиника, ул. Св. Г. Софийски 1, София 1431, e-mail: vihmil@yahoo.com

РЕЗУЛТАТИ:

Изследвана е връзката между клинични характеристики, неврокогнитивното функциониране и полиморфизми в BDNF гена при 71 пациенти с биполярно афективно разстройство (БАР) 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 полиморфизма rs6265 (Val66Met), rs12273363, в участък, който е част от специфичен промотор в хипокампа и rs16917237, в областта на екзон-интрон границите на BDNF гена. Асоциативно изследване е проведено на 314 пациенти с БАР, 114 с УАР и 205 здрави контроли. Генотипирани са с TaqMan™ белязани проби и RT-PCR анализ. Направен беше опит за репликация на резултатите с фамилно асоциативно изследване на 175 фамилии от Български и Ромски етнически произход. Статистическата обработка на резултатите бе направена с програми PLINK и SPSS. Намерена е корелация между клиничната характеристика, невропсихологичното представяне и психосоциалното функциониране при български пациенти с БАР. За маркер rs16917237 се намери статистическа значима алелна, генотипна и хаплотипна асоциация при болните с БАР. Този маркер е скачен с маркери, показващи връзка с паметовите способности при болни с БАР, различни при двата пола. Данните са в подкрепа на работната хипотеза, че съществува връзка между полиморфизми в кандидат гена BDNF и БАР. Резултатите са предварителни и имат нужда от потвърждаване в по-голяма извадка болни с неврокогнитивни данни.

НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ:

- Ivanova MA, Christova TD, Asan TS, Djurova NA, Alexiev, Kostov CS, Chorbov VM, Stoyanova VS, Onchev GN, DM, Krastev SK, Vladimirova RG, Kremensky IM, Mitev V, MilanovaVK and Kaneva RP. Evidence of an association between bipolar disorder and rs16917237 in the BDNF gene in a Bulgarian sample. Psychiatr Genet. 2012 Dec 30. [Epub ahead of print]. PMID: 23277136

Към момента резултатите не са оценени от СМН.

Договор 43/2011 Молукелни характеристики на Фамилна Амилоидна Полиневропатия в България

Водещ изследовател: Проф. д-р Ивайло Людмилов Търнев, дмн

Членове на изследователския екип:

- Доц. д-р Велина Гергелчева-Близнакова, дм
- Гл. ас. д-р Стайко Сарафов, дм
- Гл.ас. д-р Мариана Господинова, дм, Клиника по кардиология
- Ас. д-р Емилия Брадистилова, Диагностично-консултативен блок, Ендоскопски кабинет.
- Доц. Албена Тодорова, дб, Катедра по медицинска химия и биохимия.

Базова организация: МУ-София, МФ, Катедра по неврология, УМБАЛ «Александровска», Клиника по неврология, отделение «Б», ул.Георги Софийски 1, София 1431.

РЕЗУЛТАТИ:

За първи път в България е осъществено достатъчно широко поручване на фамилната амилоидна полиневропатия. Диагностицираните повече от 20 болни и техните семейства опеделят заболяването като не рядко. Главните симптоми в клиничната картина са аксонална полиневропатия, кардиомиопатия, гасторинтестинални нарушения (диария) и артериална хипотония. Най-често това е полиневропатията започваща от долните крайници и в една трета от случаите от горните като карпал-тунел синдром. кардиомиопатията е втори по честота първи симптом. Диарията е първи симптом в единични случаи. Средната възраст на клинична изява на заболяването е 50-54 години. Преживяемостта варира според момента на отчитане на поява на първия симптом. Повечето болни имат мутацията Glu89Gln. Това я определя като характерна за страната. Установени са две географски ендемични района с две мутации Glu89Gln (областите на гр.Кюстендил-гр.Благоевград) и Ser77Phe (областта на с. Вакарел). Клиничния фенотип при болните е еднотипен и не може да се предположи мутацията. Възможни са клинично-генетични корелации.

Научни публикации и прояви:

- Сарафов Ст, Гергелчева В, Брадистилова Е, Киров А, Тодоров Т, Митев В, Търнев И. XII национален конгрес по неврология с международно участие 19-21, май 2012г, Боровец, Самоков. Транстиретинова фамилна амилоидна полиневропатия (TTR-FAP) в България (предварителни епидемиологични, клинични и генетични данни). Постер.
- Национална конференция с международно участие 4-5.05.2012г, хотел Форум Централ, София: Sage-MND курс за диагностика, лечение и грижи при пациенти с прогресивна мускуна дистрофия тип Дюшен с международно участие.
- Централно източна европейска TTR-FAP регионална среща, 5 ноември 2011г, Дубровник, хотел Хилтон Империл.
- Централно източна европейска TTR-FAP регионална среща, 10-11 май 2012г, Град хотел София.

- Todorova A, Sarafov S, Kirov A, Todorov T, Gospodinova M, Guergelcheva V, Mitev V, Tournev I. Transthyretin-related familial amyloid polyneuropathy in Bulgaria. European Journal of Human Genetics 2012, 20:310-311 – Abstract of European Human Genetics Conference, Nürnberg, Germany, June 23-26, 2012.

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

Договор 47/2011 Анализ на мутации в **BRCA1** гена при български пациенти с тройнонегативен карцином на гърдата

Водещ изследовател: Доц. д-р Светлана Любомирова Христова, дм

Членове на изследователския екип:

- Гл. ас. д-р Атанаска Миткова, дб, Катедра по медицинска химия и биохимия
- Доц. д-р Радка Кънева, дб, Катедра по Медицинска химия и биохимия
- Проф. д-р Ваньо Митев, дбн, Катедра по Медицинска химия и биохимия,
- Румяна Додова, докторант, Катедра по Медицинска химия и биохимия
- Даниела Дачева, докторант, Катедра по Медицинска химия и биохимия
- Гл. ас. д-р Александрина Влахова
- Ас. д-р Тихомир Диков
- Доц. д-р Константа Тимчева, дм, Клиника по медицинска онкология, НСБАЛО
- Гл. асист. д-р Спартак Вълев, Клиника по медицинска онкология, НСБАЛО
- Д-р Маргарита Таушанова-Хаджиева, Клиника по медицинска онкология, НСБАЛО
- Гл. асист. д-р Надежда Митева-Йовчева, Клиника по медицинска онкология, НСБАЛО
- Д-р Ирена Брадинова, Национална генетична лаборатория, СБАЛАГ „Майчин дом”

Базова организация: МУ-София, МФ, Катедра по обща и клинична патология, УМБАЛ “Александровска”, Клиника по обща и клинична патология, ул. Здраве 2, София 1431

РЕЗУЛТАТИ:

BRCA-дисфункцията е ключов механизъм за развитие на тройнонегативен рак на гърдата (Triple Negative Breast Cancers – TNBCs) и основа за нови прицелни терапии. При носителите на *BRCA1* мутации тройнонегативните тумори корелират с ранно начало, висока степен на малигненост и лоша прогноза. Ето защо, определянето на *BRCA1* мутационния статус е от важно значение за прогностиката и лечението на пациентите с TNBCs. В настоящото изследване беше проведен генетичен анализ чрез директно секвениране за наличие на най-честите мутации в *BRCA1* гена (185delAG и 5283insC) на група от 51 пациентки с TNBCs. При 11 (21.56%) от изследваните пациентки беше установена патогенната мутация 5382insC в екзон 20 на *BRCA1*, която води до промяна в рамката на четене и преждевременно терминиране на транслацията с появата на стоп кодон в позиция 1829. По литературни данни мутацията 5382insC е разпространена из цяла Европа и е с най-висока честота сред евреите Ашкенази и славянските популации. Нашите проучвания показват, че тази мутация е най-често срещана при български жени с фамилен и/или тройнонегативен рак на гърдата. За да се определи честотата и значението на мутацията 5382insC за развитието на рака на гърдата в Българската популация, е

необходимо да се направи асоциативно проучване на голям брой произволно избрани случаи и контроли.

Научни публикации и прояви:

- Dodova R, Dacheva D, Vlahova A, Dikov T, Christova S, Valev S, Taushanova M, Timcheva C, Kaneva R, Mitkova A. Mutation Screening of BRCA1 Gene in Bulgarian Breast Cancer Patients. EACR-22 Biennial Congress, Barcelona, Spain, 7-10 July 2012 (poster), European Journal of Cancer. 2012; 48 (Supplement 5): S164.

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

Договор 36/2011 Геномен профил на пациенти с идиопатични азооспермия и тежка олигоастенозооспермия

Водещ изследовател: Доц. д-р Димитрина Кирилова Димитрова-Диканарова, дм

Членове на изследователския екип:

- Доц. д-р Илия Ватев, дм
- Проф. д-р Драга Тончева, дмн, Катедра по медицинска генетика
- Д-р Савина Хаджидекова, дм, Катедра по медицинска генетика
- Гл. ас. д-р Вера Дамянова
- Доц. д-р Иванка Димова, дм, Катедра по медицинска генетика
- Весела Николова, дб, биолог, андрологичен сектор, УМБАЛСМ "Н.И.Пирогов"
- Десислава Нешева, биолог, Катедра по медицинска генетика

Базова организация: МУ- София, МФ, Катедра по биология, ул.Здраве 2, ет.2, София 1431

РЕЗУЛТАТИ:

Геномните дисбаланси са често срещани при различни форми на инфертилитета. Сравнителната геномна хибридизация (CGH) върху микрочипове е една от най-съвременните техники 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 8 мъже с идиопатична олигоастенотератозооспермия или азооспермия чрез CGH с микрочипове, покриващи целия геном. Установихме микроаберации при изследваните пациенти, като тези на 8- хромозома са най-честите аберации. При трима пациенти беше открита делеция на участък от 8 хромозома-8p23.1. При двама от тях делецията обхваща участък от късото рамо на 8 хромозома, съдържащ 25 гена, като два от тях (SPAG11B и SPAG11A) са свързани с етапи от сперматогенезата и по- специално формирането и доузряването на сперматозоидите. В допълнение към микроаберациите на 8-хромозома, ние открихме още няколко засегнати локуса, включващи най-често 2p11.2 и 2q37.3 делеции (при двама пациенти), 9p11.2 делеция и 6p21.32 делеция (при трима пациенти), 11p15.5-11p15.4 амплификация, 12p13.31 делеция (при двама пациенти), 14q11.2 амплификация, 15q11.2 амплификация и др. Получените резултати очертават значението на изследванията чрез CGH с микрочипове, които имат клинично приложение за решаване на проблемите на мъжкото безплодие и за избора на най-подходящите методи за лечение при тези пациенти.

Научни публикации и прояви:

- Damyanova V, Dimova I, Savov A et al. Comprehensive genomic study in patients with idiopathic azoospermia and oligoasthenoteratozoospermia. *Biotechnology & Biotechnological Equipment*. 2013, 27(1), 3529-3533
- Damyanova V, Dimitrova DK, Dimova I et al. Genomic and immunological study in patients with idiopathic azoospermia and oligoasthenoteratozoospermia. *Am J Reprod Immunol*. 2012, 67 (Suppl.1):53
- Димитрова Д, Маркова М, Дамянова В и др. Честота, етиопатогенеза и методи за диагностика на спермоантителата у пациенти, включени в програма за асистирана репродукция. Докад на IX Национална конференция по медицинска биология, Плевен, 21-23 Октомври, 2011, Резюмета на научните съобщения, 2011, стр. 40 - 42.
- Damyanova V, Dimitrova DK, Dimova I et al. Genomic and immunological study in patients with idiopathic azoospermia and oligoasthenoteratozoospermia. 13-th International Symposium for immunology of reproduction. Varna, Bulgaria, 22-24 June 2012, In: Abstract book, abstract PIII-54

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

Договор 34/2011 Определяне на състоянието на острова на патогенност (*cagPAI*) и антибиотична резистентност на *Helicobacter pylori* в различни географски области у нас

Водещ изследовател: Проф. д-р Людмила Боянова Георгиева, дмн

Членове на изследователския екип:

- Ас. д-р Даниел Йорданов
- Доц. д-р Румяна Марковска, дм
- Ас. д-р Галина Гергова

Базова организация: МУ-София, МФ, Катедра по медицинска микробиология, 1431 София, ул. Здраве 2

РЕЗУЛТАТИ:

Целта на проучването беше да се определят ролята на географски региони като рискови фактори за първична резистентност на 588 щама *H. pylori* от нелекувани възрастни и наличието на гените от острова на патогенност *cagPAI* на 101 щама *H. pylori*. *H. pylori* беше с интактен *cagPAI* само в 6.9% от случаите. Щамовете с интактен *cagPAI* бяха доказани във възрастовата група >46 г., докато при по-младите интактен *cagPAI* не беше открит ($p=0.001$). Резистентността към metronidazole и clarithromycin беше повишена, а към tetracycline намалена през годините. Резистентността към clarithromycin беше 1.7 пъти по-висока при жителите на София (23.5%), спрямо други места (13.8%) и 4.7 пъти по-висока от тази в селата (5.0%). Clarithromycin резистентността беше 2.6 пъти по-ниска в Северна (8.2%), спрямо Южна България (21.7%). С мултивариантния анализ полът и местоживеенето бяха независими предиктори за metronidazole резистентност. Мъжете показаха по-нисък риск за metronidazole устойчивост спрямо жените (OR 0.703; 95% CI:0.499-0.990). Столичаните бяха с по-висок риск

за устойчивост спрямо останалите (OR 1.453; 95% CI:1.009-2.093). В заключение, местоживеенето в столицата беше свързано с риск за антибиотичната резистентност на *H. pylori*. За първи път у нас беше определена честотата на интактен *cagPAI* в България, която е значимо по-ниска при по-младите пациенти с *H. pylori* инфекция.

Научни публикации и прояви:

- Boyanova L, Ilieva J, Gergova G, Davidkov L, Spassova Z, Kamburov V, Katsarov N, Mitov I. Numerous risk factors for *Helicobacter pylori* antibiotic resistance revealed by extended anamnesis. A Bulgarian study. J Med Microbiol. 2012; **61**(Pt 1):85-93.
- Боянова Л, Илиева Ю, Евстатиев И, Давидков Л, Гергова Г, Николов Р, Камбуров В, Кацаров Н, Митов И. Резистентност на *Helicobacter pylori* към clarithromycin в различни географски райони в страната. Медицински преглед. 2012; XLVIII (3): 46-49.

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

Договор 51/2011 Изследване на ролята на геномните изменения, делеции и дупликации, за патологията на вродените аномалии на бъбреците и отделителната система (ВАБОС)

Водещ изследовател: Доц. д-р Анелия Христова Буева

Членове на изследователския екип:

- Гл. ас. д-р Олга Белчева, дб, Катедра по медицинска химия и биохимия, ЦММ
- Гл. ас. д-р Полина Митева
- Гл. ас. д-р Светлана Христова,
- Гл. ас. д-р Димитър Русинов,
- Даниела Дачева, докторант, Катедра по медицинска химия и биохимия, ЦММ
- Доц. д-р Радка Кънева, дб, Катедра по медицинска химия и биохимия, ЦММ
- Проф. д-р Ваньо Митев, дм, дбн, Катедра по медицинска химия и биохимия, ЦММ

Базова организация: МУ-София, МФ, Катедра по педиатрия, Университетска детска болница - СБАЛДБ, Клиника по детска нефрология и диализа, бул. „Ив. Гешов”11, София

РЕЗУЛТАТИ:

Настоящото проучване е продължение на работата на изследователски колектив от Клиника по детска нефрология и диализа и Център по молекулярна медицина към МУ-София за изясняване на генетичните основи на вродените аномалии на бъбреците и отделителната система (ВАБОС). Целта на проекта бе да се разшири познанието ни за ролята на големите делеции и/или дупликации в гена *HNF1β* за появата на тази група социално значими заболявания. В хода на работата бяха диагностицирани и детайлно фенотипирани 10 пациента от 7 семейства. Всеки от болните бе подложен на генетичен анализ за наличие на мутации обхващащи цели екзони на *HNF1β* с помощта на метода мултиплексна лигаза - зависима амплификация на проби (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification или MLPA). При едно семейство бе извършен анализ за носителство на родители на болно дете, починало непосредствено след раждането. При нито едно от изследваните семейства не бяха открити делеции и/или дупликации в изследвания ген. В резултат на проведеното проучване бе изяснен

статуса на 7 семейства по отношение на най-честите дефекти свързани с появата на ВАБОС. Успоредно с това, бе разширена групата пациенти, подходящи за провеждане на бъдещи генетични изследвания за търсене на мутации в други гени отговорни патологичните изменения в структурата и функцията на бъбреците и отделителната система.

Научни публикации и прояви:

- Буева А, Белчева О, П Митева, Пенчев В, Маринова С, Кънева Р, Митев В. Генетика на бъбречни аномалии. Уронет, 1, 15-23, 2012

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

Договор 33/2011 Молекулярно-генетични проучвания и епидемиологично типирание при резистентни на цефалоспорици трета генерация клинично значими *Enterobacter spp.* и *Serratia spp.*

Водещ изследовател: Проф. д-р Иван Гергов Митов, дм, дмн

Членове на изследователския екип:

- Гл. ас. д-р Румяна Марковска
- Гл. ас. д-р Райна Гергова, дм
- Д-р Добринка Иванова, Микробиологична лаборатория, II градска МБАЛ-София
- Доц. д-р Калинка Божкова, дм, Катедра по микробиология, МУ-Варна
- Гл. ас. д-р Теменуга Стоева, дм, Катедра по микробиология, МУ-Варна

Базова организация: МУ-София, МФ, Катедра по медицинска микробиология, ул. Здраве 2, София, 1431

РЕЗУЛТАТИ:

От 42 изолата *Enterobacter spp.* и *Serratia marcescens*, продуценти на ESBL, 37 щамове (88%), бяха продуценти на CTX-M ензими. Преобладаващия ESBL тип при *E. aerogenes* и *S. marcescens* изолатите беше CTX-M-3 (100% и 94%). Щамовете *Enterobacter cloacae* продуцираха CTX-M-3 ензими (30%) и в по-малка степен SHV-12 (25%), като 5 щамове носеха комбинация от два ESBL. Щамовете *E. aerogenes* принадлежаха предимно на един клон, както и *Serratia marcescens*. При *E. cloacae* изолатите се наблюдаваха 6 ERIC типа с различен брой представители (от 6 до 1). При всички проучени щамове *bla*_{CTX-M-3} се предаваха чрез конюгация заедно с маркерите за резистентност към tobramycin, gentamicin, amikacin и/или co-trimoxazole. Те показаха сходен *PstI* рестрикционен профил. Резултатите показват, че при щамовете *E. aerogenes* и *S. marcescens* разпространението на *bla*_{CTX-M-3} се дължи както на разпространение на предимно един клон, така и на широк плазмиден трансфер. При *E. cloacae* разпространението на *bla*_{CTX-M-15} не се свързва с определен плазмиден тип или специфични клонове. Не бяха установени карбапенем резистентни щамове.

Научни публикации и прояви:

- Марковска Р, Стоева Т, Божкова К, Божкова М, Митов И. Разпространение на CTX-M-3 широкоспектърни бета-лактамази при *Enterobacter spp.* и *Serratia marcescens* щамове във

Варна. (доклад) Десети Нац. Конгрес по клинична микробиология и инфекции на Българската асоциация на микробиолозите. Пловдив, 26-28.04.2012 г. стр 40

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

Договор 35/2011 Микробиологичен и молекулярно-биологичен анализ на щамове *Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae* изолирани от деца с остър среден отит преди масовата имунизация на децата в България: серотип, антимикробна чувствителност и механизми на резистентност

Водещ изследовател: Доц. д-р Лена Петрова Сечанова, дм

Членове на изследователския екип:

- Ас. д-р Томислав Костянев
- Светлана Жотева-Атанасова, биолог

Базова организация: МУ-София, МФ, Катедра по медицинска микробиология, ул. Здраве 2, София 1431, e-mail: lenasetchanova@hotmail.com

РЕЗУЛТАТИ:

Най-честите причинители на остър среден отит (АОМ) при деца бяха пневмококите (47.6%), последвани от *H. influenzae* (27.6%), които заедно съставляваха 75.2%. Според честотата на изолиране преобладаваха серотипове 19F, 6B, 19A, 14, 23F и 9V на *S. pneumoniae*. Серотиповото покритие на пневмококовите конюгирани ваксини (PCV7, PCV10 и PCV13) при 123 деца с пневмококов АОМ е съответно 62.2 %, 64.9% и 79.7%. Най-активните антибиотици за пневмококите бяха levofloxacin (100%), ceftriaxone (92.7%), и amoxicillin/amoxicillin-clavulanate (88.6%). Макролидната резистентност при ушните *S. pneumoniae* щамове се е покачила до 54.0% през последните пет години (2006-2010). Най-честият генотип сред еритромицин-резистентните щамове (ERSP) беше *erm(B)* ген (55%), последван от *mef(E)* ген (25%). За периода 2006-2010 г., 20% от ERSP щамове притежаваха едновременно и двата гена. Щамове с *erm(B)* ген бяха предимно от серотип 6B, 19F и 19A, а пневмококите с *mef(E)* ген бяха най-често серотип 14. PCR серотипирането на 36 щамове *H. influenzae* от ушни екsudати показва че, преобладаваха нетипабилните щамове (NTHi): n=35, 97.2%, един изолат беше серотип а (2.8%). Ушните изолати *H. influenzae* бяха 100 % чувствителни на ceftriaxone и levofloxacin, а нечувствителни на amoxicillin/ampicillin бяха 22.2% от тях. На базата на МИК към ампицилин, детекция на β -лактамазна продукция и наличие на мутации в *ftsI* ген, довели до аминокиселинни замени в РВРЗ бяха определени четири основни класа при *H. influenzae*. BLNAS бяха 28 щамове (77.8%), BLPAR бяха 4 щамове (11.1%), 3 изолата бяха BLNAR (8.3%) и 1 щам (2.8%) беше BLPACR с комбинирана резистентност. Повечето BLNAR и BLPACR (81.0%) принадлежаха към група II, която се определя от специфичната замяна на аминокиселина Asn526 до Lys. Емпиричната терапията на АОМ трябва да започне с amoxicillin на първо място (за penicillin G-чувствителните *S. pneumoniae* и ampicillin-чувствителните *H. influenzae* изолати). Amoxicillin-clavulanate се препоръчва за BLPAR щамове *H. influenzae*, а ceftriaxone - за

пневмококи с МИК ≤ 4 $\mu\text{g/ml}$ към penicillin G, и за всички BLNAR и BLPACR щамове *H. influenzae*.

Научни публикации и прояви:

- Nashev D, Velinov T, Kuzmanov A, Setchanova L et al. Serotype Distribution and Antibiotic Susceptibility of *S. pneumoniae* Causing Invasive Infections and Acute Otitis Media in Bulgaria before Introduction of Pneumococcal Conjugate Vaccine. *Probl Inf Parasit Dis.* 2010; 38(2):5-8.
- Nashev D, Velinov T, Kuzmanov A, Setchanova L et al. Study of Bacterial Etiology of Acute Otitis Media in Bulgaria before Introduction of Pneumococcal Conjugate Vaccine. *Probl Inf Parasit Dis.* 2010; 38(2):9-11.
- Сечанова Л. Серотипове и резистентност към антибиотици при *Streptococcus pneumoniae*: Съвременни достижения и възможност за ваксинапрофилактика. МЕДИНФО. 2011, XI (12): 18-22
- Kostyanev TS, Setchanova LP. Virulence Factors and Mechanisms of Antibiotic Resistance of *Haemophilus influenzae*. *Folia Medica.* 2012; 54(1):19-23.
- Setchanova L. *Streptococcus pneumoniae* in Bulgaria: Serotypes, impact of vaccines, and antimicrobial resistance. The 4th Pneumo Surveillance Workshop, 7th-8th April 2011, Warsaw, Poland. p 25-26.
- Костянев Т, Сечанова Л, Митов И. Молекулярно-генетични проучвания на ампицилин-резистентни щамове *H. influenzae*. X Национален конгрес по клинична микробиология и инфекции на БАМ, 26-28 април 2012, Пловдив, България (сб. резюмета), стр. 39.
- Kostyanev T, L. Setchanova, R. Markovska and G. Miloshev. Genotypic and phenotypic characterization of ampicillin-resistant *Haemophilus influenzae* strains isolated from children in Bulgaria. 30 the Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases (ESPID), Thessaloniki, Greece, May 08-12, 2012;

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

Договор 2/2011 Сравнително in vitro изследване на маргиналната проницаемост при втори клас дефекти, възстановени с ниско-свиваеми дентални фотокомпозити с модифициран полимерен матрикс

Водещ изследовател: Доц. д-р Радосвета Иванова Василева, дм

Членове на изследователския екип:

- Гл. ас. д-р Севда Янчева

Базова организация: МУ-София, ФДМ, Катедра по консервативно зъболечение, бул. Г. Софийски1; София 1431

РЕЗУЛТАТИ:

Целта на изследването е да се сравни in vitro качеството на маргиналният ръб и микропросмукването при II-ри клас кавитети, възстановени с ниско-свиваеми композити с модифициран органичен матрикс и такива с конвенционален диметакрилатен матрикс.

Фотокомполитите се утвърждават все по-широко в obtурирането на дистални зъби. Все още обаче микропросмукването, вторичният кариес, зъбната свръхчувствителност, туберкулните пукнатини, възникващата пулпна патология съществуват като проблеми, свързани с обемното свиване на тези материали. Анализирани е и е оценена маргиналната цялост и микропросмукването върху осемдесет 2-ри клас кавитета, препарирани на екстрахирани интактни молари. Кавитетите се разделят в пет групи, в зависимост от използвания материал: 1. Високо-напълнен кондензируем композит за дистални зъби 2. Нано-композит 3. Силоранов композит 4. и 5. Микрохидриди с високомолекулен метакрилатен матрикс. Половината от образците се анализират и оценяват (SEM и багрилен метод със стереомикроскопия) 24 часа след термоцилиране (1000/5°C-55°C). Втората група образци се анализират и оценяват аналогично след период на стареене от 6 месеца. Оценено е качеството на гингивалния, вестибуларния и лингвалния апроксимален ръб на obtурацията. Ръбовете са анализирани последователно, поле по поле, на увеличение 25 и 250 за детайлизиране (JEOL JSM-5510) на SEM изображението. Поставяни са следните оценки: 1. отличен ръб; 2. хипоконтур на obtурацията; 3. хиперконтурирана obtурация; 4. процеп между ръбовете на кавитета и obtурацията. След извършване на SEM изследването зъбите са включени в епоксидни блокчета и срязани на микротом. На всеки кавитет са направени по 3 надлъжни среза. Това дава възможност да се наблюдава проникването на багрилото в посока аксиалната стена на кавитета. За всеки кавитет са анализирани и оценени по 4 срезни повърхности. Нивото на проникване на багрилото е оценено на стереомикроскоп (40×) по следната скала: 0. няма просмукване; 1. има оцветяване до 1/3 от гингивалната основа; 2. има оцветяване до 1/2 от гингивалната основа; 3. има оцветяване над 1/2 от гингивалната основа, но не е засегната аксиалната стена; 4. оцветяването достига и обхваща аксиалната стена. За анализ и оценка на резултатите е използвана one way ANOVA

1. Работната хипотеза се потвърждава по отношение на Filtek P60 (3M-ESPE) – конвенционален диметакрилатен кондензируем фотокомполит за дистални зъби. В сравнение с него нискосвиваемите фотокомполити с модифициран полимерен матрикс водят до редукия на микропросмукването. Те позволяват изграждане на добра маргинална връзка както в емайла, така и в дентина.

2. По отношение на Filtek Ultimate, представляващ нано-композит с конвенционален диметакрилатен матрикс, резултатите са съпоставими с тези на нискосвиваемите фотокомполити с модифициран полимерен матрикс.

3. Най-ниско ниво на микропросмукване показва Filtek Silorane.

Научни публикации и прояви:

- Янчева С. Силорановият фотокомполит – характеристика и анализ на литературните данни. Дентална медицина; 2012; 94-1;53-59
- Янчева С., Василева Р. Преглед на методите, средствата и новите подходи в технологичното развитие на фотокомполитите за дистални зъби, целящи намаляване на полимеризационното свиване. Проблеми на денталната медицина; 2012
- Янчева С, Василева Р. Сравнително in vitro изследване на маргиналната проникваемост при втори клас дефекти, възстановени със силоранов композит и метакрилатен високонапълнен композит за дистални зъби. 12-ти научен конгрес на БЗС ;14-16 юни 2012 год. гр. Бургас; постер №43

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

Договор 13/2011 Стереохимичен анализ и стабилност на биологично активни енантиомери на citalopram

Водещ изследовател: Доц. Иванка Петкова Пенчева, дф

Членове на изследователския екип:

- Проф. Данка Обрешкова, дм
- Гл.ас. Маноела Манова, дф, Катедра „Организация и икономика на фармацията“;
- Гл.ас. Лили Пейкова, дф
- Бранимир Златков, студент

Базова организация: МУ-София, ФФ, Катедра по фармацевтична химия, ул. “Дунав” № 2, София 1000

РЕЗУЛТАТИ:

Разработени са аналитични тестове за идентичност, чистота и определяне на количествено съдържание на активната молекула citalopram – самостоятелно и в рацемична смес, както и в лекарствени смеси. Методите са оптимизирани на базата на валидационни процедури, съгласно изискванията на Европейска Фармакопея, ЕМЕА и ИСН. Тестовете са високо ефективни течно-хроматографски с използване на високо специализирани консумативи (хирална хроматографска колона) и се отличават с отлична възпроизводимост, точност, висока чувствителност и стереоселективност. С помощта на разработените методи е определен профилът на химическа стабилност на citalopram в биологични среди и съотношението на биологично активните енантиомери на citalopram в зависимост от вида на солвентната среда, рН и време. Методите са полезни за аналитичната и токсикологичната практика, както и за регулаторните институции при контрол на редица новорегистрирани генерични продукти. Стереоселективната ВЕТХ методика за анализ на рацемичната смес citalopram дава възможност и за отговор на дискусии от гледна точка на патентното право и интелектуална собственост въпроси за оригиналността на хиралната молекула и възможностите за проява на нейните свойства.

Научни публикации и прояви:

- Peikova L, Pencheva I, Draganov G. HPLC study of chemical stability of Citalopram and Venlafaxine, 15th Pan-Hellenic Pharmaceutical Congress, Athens, Greece, May 2011.
- Peikova L, Pencheva I, Manova M, Petrova G. HPLC study of binary and triple mixtures containing Venlafaxine, Citalopram and Sibutramine, Farmacia, 2011; LVIII (1-4): 45-49.
- Peukova, L, Manova M, Pencheva I, Petrova G. Chirality as patent protection policy – an example with citalopram, J. Biotechnology & Biotechnol.Eq, 2012; 26 (3): 1-4.
- Манова М, Пейкова Л, Пенчева И, Петрова Г. Методика на провеждане на патентно проучване при лекарствени продукти. Сборник доклади от Национална конференция на МИИО АБ, С., ФМТНС, 2011, 123-130.
- Pencheva I, Peukova L, Obreshkova D. Analytical study of some antidepressants from the group of SSRIs and SNRIs – Venlafaxine, Citalopram and Sibutramine. Fifth national

pharmaceutical congress with international participation, Hysarya, Bulgaria, 1 – 3 April 2011; Abstract СН – Р13 in Pharmacia; LVIII, Supplement, 25 – 26.

- Златков Б. Стереоселективен ВЕТХ анализ на биологично активни енантиомери на Citalopram, Студентска Научна Сесия, 17 декември 2011 г., доклад.
- Пейкова Л. Патентно проучване и аналитично охарактеризиране на sibutramine, venlafaxine и citalopram, дисертация, София, 2012.

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

Договор 14/2011 Синтез, охарактеризиране и фармакотоксико-логично изследване на полизаместени имидазолови производни

Водещ изследовател: доц. д-р Александър Борисов Златков

Членове на изследователския екип:

- Гл. ас. д-р Бойка Цветкова, дф
- Доц. д-р Ирина Николова, дм
- Доц. д-р Георги Момеков, дф
- Гл. ас. Георги Драганов
- Иванка Абаджиева, химик
- Стефка Панкова, студент

Базова организация: МУ-София, ФФ, Катедра по фармацевтична химия, Катедра по фармакология, фармакотерапия и токсикология, ул. Дунав № 2, София 1000

РЕЗУЛТАТИ:

Използвайки алкална хидролиза на метилксантините теофилин (1), кофеин (2) and етофилин (7) бяха синтезирани три 1-(не)заместени N-метил-4-(метиламино)-1H-имидазол-5-карбоксамиди (5a,b и 8). Хидролизата бе проведена при меки условия без нагряване. На база извършеният ИЧ структурен анализ бе доказано, че при тези реакционни условия ксантиновият пръстен се разкъсва в позиция 1,2 при което се получава съответните производни. В опит да се оцени лекарственото подобие на съединения 5a,b и 8, бе извършено теоретично изчисление на някои молекулни дескриптори. Сравняването на теоретично изчислените резултати с получените стойности за изходните биологично активни ксантини 1, 2 и 7 показва, че може да се очаква добра проява на орална бионаличност. Вероятните фармакологични ефекти и изясняването на техният потенциал като предлекарства ще бъде обект на друго изследване. Синтезирани са четири нови N-замесени 8-аминокофеинови производни съдържащи 4-уреидо-2,5-диоксоимадазолов (allantoine) и 2,3-дихидро-3-оксобензизосулфоназолов (saccharin) фрагмент в страничната верига. Структурите са охарактеризирани с данни от FTIR и NMR спектromетрия и резултатите са в съгласие с предложените структури. Въз основа на спектрални данни е доказано, че структурния фрагмент на 2,5-диоксо-4-уреидоимидазолидина ureidoimidazolidine е свързан към алкиловата странична верига на първо място а не на трето.

Проучваните съединения показаха изразена, концентрационно зависима антипролиферативна активност, като при най-високите използвани концентрации доведоха до пълно елиминиране на малигнено клетъчната популация, което свидетелства за цитотоксична активност.

Научни публикации и прояви:

- Zlatkov Al, Tsvetkova B, Andonova L, Peikov Pl. Synthesis, structural analysis and drug-likeness estimation of some imidazole derivatives. *Фармация*, 2011; **58** (1-4): 83-90.
- Zlatkov Al, Tsvetkova B, Andonova L, Peikov Pl. Synthesis, structural analysis and drug-likeness estimation of some imidazole derivatives. Vth National Pharmaceutical Congress with International Participation, 01 – 03 april 2011, Hisarya, Bulgaria
- Zlatkov Al, Peikov Pl. Synthesis and investigations of some 8-substituted derivatives of 1,3,7-trimethylxanthine. 5th Congress of Pharmacy of Macedonia, 21 – 25 september 2011, Ohrid, Macedonia.

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

Договор 16/2011 Аналитично проследяване на качествени показатели на лекарствени продукти и хранителни добавки, прилагани за редукция на телесното тегло

Водещ изследовател: Проф. д-р Данка Петрова Обрешкова, дм

Членове на изследователския екип:

- Доц. д-р Иванка Пенчева, дф
- Доц. д-р Асена Стоименова, дф
- Гл. ас. Георги Драганов
- Гл. ас. д-р Лили Пейкова, дф
- Стефка Панкова, студент
- Иван Йорданов, студент

Базова организация: МУ – София, ФФ, Катедра по фармацевтична химия, ул. Дунав 2, София 1000

РЕЗУЛТАТИ:

Разработени са нови аналитични методи за анализиране на активни компоненти, влагани в лекарствени продукти и нерегламентирано в хранителни добавки, като сибутрамин и циталограм. Същото е и принос в окачествяването на хранителните добавки, използвани за редукция на телесно тегло, като например сибутрамин, представляващ инхибитор на обратното поемане на норадреналина, серотонина и допамина. Изучено е тънкослойно – хроматографски денситометричното аналитично поведение на някои централно действащи инхибитори на обратното захващане на серотонина. Методът е валидиран по отношение на аналитичните параметри линейност, специфичност и точност. Проучено е използването на някои продукти за редукция на телесно тегло, едновременно прилагани с фиксирани комбинации при лечение на диабет тип 2. Извършено е проучване на българския пазар по отношение позиционирането на хранителни добавки за редукция на телесно тегло, съдържащи CLA. (до 200 думи)

Научни публикации и прояви:

- Obreshkova DP, Peikova LP. Simultaneous thin – layer chromatography – densitometric analysis of Sibutramine and Citalopram. Folia medica 2011,53(3),65-7.
- Stoimenova A, Peykova L, Kostova M et al. CLA – containing food supplements on bulgarian market. 5th Congress of Pharmacy of Macedonia with international participation. Science and practice for health benefit. Ohrid, R Macedonia, 21 – 25 September 2011, Ohrid.
- Obreshkova D, Stoimenova A, Pencheva I et al. Weight – reduction effect of fixed – dose combinations for treatment of type 2 diabetes. The 4th International Conference on Fixed Combination in the Treatment of Hypertension, Dyslipidemia and Diabetes Mellitus, Paris, France, 4 – 11 December 2011, Paris, P15, p.114.

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

Договор 10/2011 Синтез, спектроскопско охарактеризиране и изследване на цитотоксичната активност *in vitro* на нови комплекси на платина и паладий с различни хидантоинови производни

Водещ изследовател: Проф. Дарвин Славчев Иванов, дф

Членове на изследователския екип:

- Доц. Адриана Бакалова, дх
- Доц. Росен Буюклиев, дх
- Доц. д-р Спиро Константинов, дм
- Доц. Георги Момеков, дф
- Цветелина Иванова, студент

Базова организация: МУ-София, ФФ, Катедра по химия, Катедра по фармакология, фармакотерапия и токсикология, ул. Здраве 2, София 1000

РЕЗУЛТАТИ:

Синтезирани са няколко нови комплекса на Pd(IV) с 3-амино-5-метил-5-(4-пиридил)хидантоин с химична формула $\text{cis-}[\text{Pd}(\text{AMPH})_2\text{Cl}_4]$, на Pt(II) с 3-амино-5-метил-5-бензилхидантоин с брутна химична формула $\text{cis-}[\text{Pt}(\text{C}_{11}\text{N}_3\text{H}_{13}\text{O}_2)_2\text{Cl}_2]$, на Pt(II) с 3-амино-5-метил-5-бензилхидантоин и с 3-амино- α -тетралонспиро-5'-хидантоин с обща формула $\text{cis-}[\text{Pt}(\text{NH}_3)\text{LCl}_2]$, където L е съответния органичен лиганд. Всички нови комплексни съединения са синтезирани по известни методики, които са модифицирани за конкретните метални комплекси. За охарактеризиране на новополучените съединения са използвани класически и съвременни физикохимични методи за анализ, като елементарен анализ, ИЧ, ^1H и ^{13}C ЯМР спектроскопия и др. Резултатите от всички анализи доказват брутните формули на новополучените съединения, начина на свързване на лигандите с металите-комплексобразуватели и най-вероятните схематични формули на новополучените комплексни съединения. Всички съединения на Pd(IV) и Pt(II) са изследвани за цитотоксична активност *in vitro* върху четири туморни клетъчни линии - SKW-3, HL-60, LAMA-84 и EJ. Първоначалният скрининг показва, че всички комплексни съединения проявяват концентрационно-зависима антипролиферативна активност.

Научни публикации и прояви:

- Иванова Цв, Буюклиев Р, Момеков Г, и др. Синтез, Физикохимично и Сравнително Фармакологично Изследване на Нови Платинови и Паладиеви Комплекси. Национална конференция за преподаватели и студенти на тема „Здравни грижи - традиции и перспективи - доклад. София. 29-30 март 2012 год.

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

Договор 3/2011 Изследване на ин витро култури от български ендемит *Linum bulgaricum* за продукцията на подофилотоксин

Водещ изследовател: проф. Илиана Илиева Йонкова дфн

Членове на изследователския екип:

- Цанета Джанфезова, биолог
- Гл. ас. Стефан Нинов
- Емилия Кирилова, фармацевт
- Ангелов Зарев, студент
- Христо Василев, студент

БАЗОВА ОРГАНИЗАЦИЯ: МУ-София, ФФ, Катедра по фармакогнозия и ботаника, ул. “Дунав” №2, 1000 София

РЕЗУЛТАТИ:

Като част от продължаващите ни изследвания за търсене на лигнани в български видове *Linum*, екстракти от различни ин витро култури от *Linum bulgaricum* - ендемичен български вид, беше изследван. Основният синтезиран лигнан, подофилотоксин (РТОХ), придружени от 6-methoxypodophyllotoxin (6МРТОХ), 4'-Demethyl-6-methoxypodophyllotoxin, В-peltatin,-peltatin, 4'-demethylpodophyllotoxin и 5'-demetoxy-6-methoxypodophyllotoxin. Поради факта, че подофилотоксин е предпочитан прекурсор за полусинтез на противотуморните лекарствени продукти етопозид и etororphos ®, натрупването предимно на РТОХ в този вид е особено интересно. Ние създадохме за първи път ин витро конвенционални и трансформирани коренови култури, от стерилни растения и изследвахме тези култури за биосинтез на лигнани. Тези линии бяха използвани за изследване на растежа на клетките и продукцията на лигнани в периода култивиране. РТОХ беше идентифициран в културите. Съединенията, определени за първи път от ин витро култури на този растителен вид бяха идентифицирани чрез HPLC, UV и LC-MS.

Научни публикации и прояви:

- Ionkova I, Sasheva P, Ionkov T, Milanova D. Improving Bioreactor based production of rare anticancer lignans, Proceeding of ICP 2012, Florence, Italy, 2012

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

Договор 9/2011 Сапонини от *Chenopodium foliosum* Asch. (Chenopodiaceae) – изолиране, идентифициране и фармакологично охарактеризиране

Водещ изследовател: Проф. Стефан Димитров Николов, дфн

Членове на изследователския екип:

- Доц. д-р Параскев Недялков, дф
- Доц. д-р Георги Момеков, дф
- Ас. Златина Коканова-Недялкова

Базова организация: МУ-София, ФФ, Катедра по фармакогнозия, ул. "Дунав" 2, София 1000

РЕЗУЛТАТИ:

Два нови гликозида на 30-нормедикагеновата киселина, 3-О-[β -глюкуронопиранозил метил естер]-2 β ,3 β -дихидрокси-30-норолеанан-12,20(29)-диен-23,28-дикарбоксилна киселина 28-О- β -глюкопиранозил естер (**Chfs-04**) и 3-О- β -глюкопиранозил-2 β ,3 β -дихидрокси-30-норолеанан-12,20(29)-диен-23,28 дикарбоксилна киселина (**Chfs-03**) заедно с вече познатите 3-О- β -глюкопиранозил-2 β ,3 β -дихидрокси-30-норолеанан-12,20(29)-диен-23,28-дикарбоксилна киселина 28-О- β -глюкопиранозил естер (**Chfs-01**) и 3-О- β -глюкуронопиранозил-2 β ,3 β -дихидрокси-30-норолеана-12,20(29)-диен-23,28-дикарбоксилна киселина 28-О- β -глюкопиранозил естер (**Chfs-02**) са изолирани от надземните части на *Chenopodium foliosum* Asch. Структурите на изолираните вещества са идентифицирани чрез различни спектрални методи (1D и 2D NMR, UV, IR, и HRMS-ESI). Вещества са тествани за цитотоксичност върху три левкемични клетъчни линии (BV-173, SKW-3, HL-60). Изолираните сапонини не са цитотоксични с изключение на **Chfs-04**. Проучена е и способността на сапонините да стимулират продукцията на IL-2 от Jurkat Е6-1, човешка левкемична Т-клетъчна линия след митогенна стимулация с РНА и РМА. Резултатите показват, че сапонините притежават стимулираща активност върху продукцията на IL-2, който играе важна роля в имуната система и стимулира както вродения така и придобития имунен отговор.

Научни публикации и прояви:

- Kokanova-Nedialkova Z, Nedialkov P, Nikolov S et al. Flavonol glycosides and a saponin from *Chenopodium foliosum* Asch. 59th International Congress and Annual Meeting of the Society for Medicinal Plant and Natural Product Research. Antalya, Turkey, 4-9 September, Planta Medica 1351 p.
- Nedialkov PT, Kokanova-Nedialkova Z, Bücherl D, Momekov G, Heilmann J, Nikolov S. 30-Normedicagenic acid glycosides from *Chenopodium foliosum*. Nat Prod Commun. 2012 Nov;7(11):1419-22.

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

Договор 32/2011 Проучване на традиционното използване на лечебни растения в различни краища на България събиране на нови етноботанически сведения. Събиране на данни с помощта на иновационни информационно-технологични методи и сравнителен анализ

Водещ изследовател: Доц. Екатерина Кръстева Кожухарова, дб

Членове на изследователския екип:

- Гл. ас. д-р Нико Бенбасат, дф
- Виктория Владимирова, биолог
- Димитър Малчев, студент
- Надежда Ценова, студент
- Мариела Цветкова, студент
- Десислава Дамянова, студент

Базова организация: МУ-София, ФФ, Катедра по фармакогнозия и ботаника, ул Дунав 2, София 1000, ina_kozuharova@yahoo.co.uk

РЕЗУЛТАТИ:

Целта на изследването е да потърсим данни за растения, които до момента не са популярни като лечебни; да потърсим данни за нови, непознати до момента терапевтични въздействия на известни лечебни растения. Събраните данни ще послужат като фундаментална основа на бъдещи фармакологични и/или фитохимични изследвания или може да бъде потърсено внедрителско решение при доказан добър терапевтичен ефект. В настоящото изследване сме подбрали подхода на REA (Rapid Ethnobotanical Appraisal = Бърза Етноботаническа Оценка) с оглед оценяването на съвременното състояние на традиционните знания за лечебните растения. При този подход избрахме структурирано интервю базирано фиксирани въпроси насочени към определени здравословни проблеми. Целевите групи са хора, за които е известно, че имат практика за употреба на растения с лечебна цел въз основа на традиционни познания предавани в поколенията и случайна извадка от хора за да се проследи запазването на традицията сред населението и да се потърсят най-популярните растения. Интервюирани са 183 човека. Проведен е демографски анализ, систематичен анализ и анализ на здравословните проблеми при които се използват лечебни растения съобразно традиционни източници. Установени са нови сведения за ранозаздравяващ ефект, лечение на мастит, противотуморно действие, лечение на афти в устата, хипотензивно действие и др. Резултатите от изследването се подлагат на сравнителен анализ спрямо данните известни от литературата.

Научни публикации и прояви:

- Kozuharova E, Benbassat N, Napier J. New records of the remedial properties of vascular plants, some traditionally accepted as medicinal plants and some less familiar to ethnobotanists. *Phytologia Balcanica* 2012;18 (3): 323 – 332
- Kozuharova E, Lebanova H, Getov I, Benbassat N, Napier J. Descriptive study of contemporary status of the traditional knowledge on medicinal plants in Bulgaria *African Journal of Pharmacy and Pharmacology* 2013;7(5), 185-198
- Ценова Н, Цветкова М, Малчев Д, Дамянова Д, Кожухарова Е, Бенбасат Н. 2011 Проучване на традиционното използване на лечебни растения в различни краища на България Събиране на нови етноботанически сведения. Събиране на данни с помощта на

иновационни информационно технологични методи и сравнителен анализ. Студентска научна сесия 17 Декември 2011, София

- Kozuharova E, Benbassat N. Some data for remedial properties of plants which are new or as yet not documented in the literature for generally acknowledged medicinal plants." 13th International Congress of the Society for Ethnopharmacology which will take place from 2 - 6 September, 2012 at the University of Graz, Austria, постер

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

Договор 28/2011 Технологично и биофармацевтично охарактеризиране на поли(N-изопропилакриламид)-поли (етилен оксид) наночастици, натоварени с паклитаксел

Водещ изследовател: Доц. Стефка Николова Титева, дф

Членове на изследователския екип:

- Гл.ас. Виктория Михайлова, дф
- Инж. Марица Радулова, химик
- Доц. Д-р Спиро Константинов, дм
- Деян Йосифов, докторант
- Проф. Иван Нишков, дг, МГУ „Св. Иван Рилски”
- Гл.ас. Ирена Григорова, дг, МГУ „Св. Иван Рилски”

Базова организация: МУ-София, ФФ, Катедра по технология на лекарствените средства с биофармация, ул. Дунав 2, София 1000

РЕЗУЛТАТИ:

Получени бяха температурно-чувствителни PNIPAM-g-PEO наночастици с везикуларна структура от типа PNIPAM хидрофобна мембрана - PEO хидрофилна обвивка. PNIPAM-g-PEO полимерозоми бяха натоварени с паклитаксел (PTX) чрез нанопреципитация при стайна температура, използвайки етанол като органичен разтворител. Проучено беше реологичното поведение на съполимера във вода в зависимост от температурата и състава на течната фаза и бяха изведени оптималните условия за включване на PTX в наночастиците. Установено беше, че вискозо-еластичните свойства на полимера рязко се променят с нарастване на съдържанието на етанол поради настъпване на морфологично превръщане. Присъствието на паклитаксел усилва мицеларната структура и подпомага формирането на наночастици с везикуларна морфология, потвърдена с TEM и AFM микроскопски изследвания. PTX/PNIPAM-g-PEO натоварени наночастици се характеризират с много малък размер, ниска полидисперсност и висока степен и ефективност на включване на лекарственото вещество. Тези показатели силно се влияят от съотношението етанол:вода и скоростта на въвеждане на органичния разтворител. С помощта на цифрово моделиране бяха определени механизъмът и кинетиката на *in vitro* освобождаване на паклитаксел от PTX/PNIPAM-g-PEO полимерозоми. Установено беше, че скоростта на процеса зависи от процентното съдържание на етанол и температурата на течната среда и се контролира от силата на взаимодействия между лекарственото вещество и полимера. Структурата и дифузионните свойства на наночастиците имат по-слабо влияние върху кинетиката на освобождаване на паклитаксел.

Научни публикации и прояви: Няма приложени

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

Договор 6/2011 Проучване върху ефектите на сапонарин, изолиран от *Gypsophila trichotoma* Wend, приложен самостоятелно и в модели на хепатотоксичност *in vitro/in vivo* при плъх

Водещ изследовател: Проф. д-р Митка Константинова Мичева, дм

Членове на изследователския екип:

- Гл. ас. Весела Вичева, дф
- Гл. ас. Румяна Симеонова, дф
- Гл. ас. Магдалена Кондева-Бурдина, дф
- Доц. Илина Кръстева, дф
- Проф. Стефан Николов, дфн

Базова организация: МУ–София, ФФ, Катедра по фармакология, фармакотерапия и токсикология, ул. Дунав 2, София 1000

РЕЗУЛТАТИ:

Проследени са ефектите на сапонарин (апигенин-6-С-гликозил-7-О-глюкозид), изолиран от *Gypsophila trichotoma* Wend. (Caryophyllaceae) върху модели на хепатотоксичност *in vitro* и *in vivo*. За сравнение е използвано референтното вещество силимарин, като известен протективен агент от растителен произход. В резултат на проведените експерименти *in vitro* и получените резултати се установява, че самостоятелно приложен, сапонаринът проявява цитотоксичен ефект, подобен на силимарина. Това най-вероятно е свързано със собствената биотрансформация, което е установено в други проучвания за силимарина. Получените резултати от проучванията *in vivo* върху нивото на цит. Р450 и активността на изоензимите СУР2Е1 и СУР3А4, потвърждава нашите предположения, че самите флавоноиди сапонорин и силимарин, претърпяват собствена чернодробна биотрансформация. В условия на индуцирана хепатотоксичност те взаимодействат на метаболитно ниво с токсичните агенти, с което участват в протекцията на чернодробно ниво. Същевременно сапонаринът изявено повишава активността на GST, ензим който участва в антиоксидантната защита чрез катализиране свързването на токсични метаболити с GSH. За разлика от сапонарина, силимаринът проявява своята антиоксидантна защита чрез повлияване синтеза на GSH, което ние доказваме чрез повишеното му ниво, регистрирано в нашите експерименти, което е част от цялостния механизъм на антиоксидантната му защита и протекция. В условия на индуцирана токсичност сапонаринът проявява цитопротективен и антиоксидантен ефект, както *in vitro* така и *in vivo*.

Научни публикации и прояви:

- Vitcheva V, Simeonova R, Krasteva I, Yotova M, Nikolov S, Mitcheva M. Hepatoprotective effects of saponarin, isolated from *Gypsophila trichotoma* Wend. on cocaine-induced oxidative stress in rats. Redox Rep. 2011; 16(2):56-61. IF=1,514

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

Договор 21/2011 Когнитивни нарушения и биохимични корелати в хипокампа на плъхове с експериментална агресия. Механизми на защитно действие на новосинтезирани аминокиселини

Водещ изследовател: Доц. Нина Юриева Белова, дм

Членове на изследователския екип:

- Доц. Любка Танчева, дф, Институт по Невробиология, БАН
- Ас. д-р Елеонора Енчева
- Мирослав Новоселски, студент
- Радослав Клисуров, студент

Базова организация: МУ-София, МФ, Катедра по физиология, ул. Здраве 2, София 1431

РЕЗУЛТАТИ:

При експериментален модел на агресия у плъхове Вистар след 6-седмична социална изолация бяха проучени ефектите на два новосинтезирани пептидомиметика (деривати на L-валин и никотинова, респ. изоникотинова киселина, М6 и Р6) върху променените когнитивни функции, съпътстващи агресията. Използвани бяха тестове за изследователска активност (Hole board) и за краткосрочната и дългосрочна памет (7^{-ми} и 30^{-ти} ден, Step through тест). С радиоизотопен метод беше установено различно влияние на изследваните вещества върху освобождаването на серотонин в хипокампа на агресивни плъхове. М6 и Р6 показват модулиращ ефект върху паметовите функции (ориентирано поведение и памет) и серотониновото освобождаване в хипокампа при плъхове, отглеждани групово и след социална изолация. Резултатите показваха, че пептидомиметиците М6 и Р6 могат да модулират паметови функции при агресивни животни, като М6 повлиява и нивата на серотонина (5-НТ), увеличавайки достоверно освобождаването му. И двата пептидомиметика достоверно понижават обратното поемане на 5-НТ и са ефективни модулатори на серотониновия метаболизъм. Тяхното прилагане води до увеличени нива на 5-НТ при третираните агресивни животни в сравнение с контролните агресивни животни и респективно груповите контроли. Впредвид получените данни и присъщата им пептидомиметична природа, възможно е част от наблюдаваните ефекти да са свързани с афинитета на веществата към 5-НТ рецептори в хипокампа.

Научни публикации и прояви:

- Tancheva L, Encheva E, Alova L, Belova N, Klisurov R, Novoselski M, Petkov V, Tsekova D. Effects of newly synthesized peptide mimetics on exploratory behaviour, memory and serotonin release in hippocampus of rats with social isolation syndrome. *Compt. Rend. Acad. Bulg. Sci.* 2013;66(1):133-138.
- Танчева Л, Енчева Е, Новоселски М, Клисуров Р, Цекова Д. Експериментална агресия у социално изолирани гризачи и възможности за фармакологична модулация. Доклад пред Научен Форум на СУБ в България - представен пред секция „Медицински Науки”- 25 април 2012, София

- Tancheva L, Encheva E, Klissurov R, Novoselski M, Tsekova D, Belova N. Pharmacological modulation of aggressive behavior in rats with new peptidomimetics. European Student Conference, Berlin, Sept. 2012

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

Договор 29/2011 Ex vivo/in vitro модели на висцерална болка (дизменорея и урогенитален болков диндром): механизми на възникване и оптимизиране на фармакологичните въздействия

ВОДЕЩ ИЗСЛЕДОВАТЕЛ: Член-кор. проф. д-р Мила Василева Власковска, дмн

ЧЛЕНОВЕ НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ЕКИП:

- Проф.д-р Любомир Казаков, дмн, БАН-Институт по невробиология
- Доц. д-р Славина Сурчева, дм
- Д-р Анна Цакова, докторант
- Кирил Сурчев, студент
- Мария Ръткова, студент

Базова организация: МУ-София, МФ, Катедра по Фармакология и токсикология, ул. Здраве 2, София 1431

РЕЗУЛТАТИ:

Урогениталната болка е тежък клиничен проблем, чиито механизми са все още неясни. Наши предишни проучвания сочат, че P2X3 пуриноцепторите играят важна роля в сензорната трансдукция в при разтягане на кухи висцерални органи. Има данни и за ролята на простагландините и половите хормони в модуляция на висцералната и соматична болка. Методи: *In vivo*: Експериментите са проведени върху овариектомизирани женски плъхове от порода Wistar. Моделът на дизменорея е имитиран чрез апликация на хормони в две от групите. На животните са имплантирани помпи, освобождаващи Левоноргестрел с постоянна концентрация 1.05 в продължение на 30 дни. През определени интервали, след екстирпирание на част от инфузионните помпи, някои от групите са инжектирани с Естрадиол, а други с вехикулум. Една от групите с „дизменорея” е третирана с Метамизол. *In vitro*: Механичната активност на изолираните маточни рога се регистрираше по описан по рано метод от Kasakov, Celles&Moncada, 1995). Ефекта на Метамизол върху освобождаването на АТР и електрическата активност от дистензия на изолиран пикочен мехур бе извършена по описан по-рано метод от Vlaskovska et al., 2001. Всички експериментални процедури са одобрени от КЕНИМУС. Резултати: Установено бе, че изолираните маточни рога от плъхове с «дизменорея» показват до 2 пъти по-висока контрактилна активност при електрическа стимулация и такава с PGF2 α . Метамизол потиска по-силно стимулираните контракции от плъхове с дизменорея. Установено бе също, че Метамизол потиска електрическата активност от н. Пелвикус, предизвикана чрез разтягане на пикочния мехур или интравезикално прилагане на АТР, без да потиска отделянето на АТР, предизвикано от дозирано разтягане на мехура. Получените резултати показват, че Метамизол има изразен потискащ еквивалентите на висцерална болка параметри и, че

предлаганите два екс виво/ин витро модела на урогенитална висцерална болка може да се използват за изследване на нови фармакологични агенти с потенциал за потискане на урогениталните болкови синдроми.

Научни публикации прояви:

- Tsakova A, Surcheva S, Ratkova M, Surchev K, Kasakov L, Vlaskovska M. Metamisol could alleviate pelvic pain by analgesic and spasmolytic actions: Ex vivo/in vitro studies. Submitted Bulg. Acad.
- Tsakova A, Surchev K, Ratkova M, Surcheva S, Vlaskovska M. Experimental studies on the mechanisms of visceral pain: Effect of Metamizol. 11th International Congress of Medical Sciences, Sofia, 03-06.05.2012; Abstract book, p. 141.
- Tsakova A, Surchev K, Ratkova M, Surcheva S, Vlaskovska M. Experimental studies on the mechanisms of visceral pain: Effect of Metamizol. 6th National Conference for study and treatment of pain, Hissar, 31.05 -02.06.2012., Abstract book, p. 102.
- Tsakova A, Surcheva S, Ratkova M, Surchev K, Kasakov L, Vlaskovska M. Metamisol could alleviate pelvic pain by analgesic and spasmolytic actions: in vivo and in vitro studies.6th European Congress of Pharmacology, 17-20.07.2012, Granada, Spain, LP011.

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

МЕДИКО-КЛИНИЧНА ОБЛАСТ „ГРАНТ’ 2010”**Договор 16/2010 Полиаминен метаболизъм в бенигнени и неопластични кератиноцитни пролиферации****Водещ изследовател:** Проф. д-р Любка Гаврилова Стоянова–Митева, дм**Членове на изследователския екип:**

- Гл. ас. д-р Валентина Броцилова-Николова
- Гл. ас. Валентин Лозанов, Катедра по медицинска химия и биохимия

Базова организация: МУ-София, МФ, Катедра по дерматология и венерология, Клиника по кожни и венерически болести, УМБАЛ «Александровска», бул. „Георги Софийски” 1, 1431 София, lubka_miteva@abv.bg**РЕЗУЛТАТИ:**

Полиамините – путресцин, спермидин и спермин са поликатионни субстанции, есенциални за всяка еукариотна клетка. Тези вещества имат огромно значение за клетъчния растеж, диференциация, контрола на клетъчния цикъл, апоптозата и канцерогенезата. Научни експерименти доказват важното им значение в процесите на кератиноцитна пролиферация, диференциация и регулация. *Цел на проучването:* да установи промените в полиаминния метаболизъм при различни доброкачествени и злокачествени кератиноцитни пролиферации. *Материали и методи:* изследвани бяха 58 пациенти, 31 – с плакетен псориазис вулгарис, разглеждан като модел на доброкачествено кератиноцитна пролиферация, и 27 – със злокачествени кератиноцитни пролиферации, съответно 15 – с базоцелуларен карцином и 12 – със спиноцелуларен карцином. Чрез хроматографски анализ се определиха нивата на трите основни полиамини в проби от лезионална кожа и здрави, незасегнати от патологичния процес участъци на същите пациенти. Установиха се статистически достоверни *резултати* ($p < 0.05$). Псориазичните лезии демонстрираха два пъти по-високи нива на путресцина, спермидина и спермина в сравнение с нелезионалните проби на пациентите. Най-високи нива на полиаминен метаболизъм при псориазичните пациенти бяха установени при спермина. Тази находка индиректно демонстрира важното значение на пропиламинния синтез при псориазис. Резултатите при пациентите с базоцелуларен карцином показаха същите характеристики. При спиноцелуларните лезии се установи най-висока концентрация на путресцина, което доказва водещата роля на спермидин-спермин ацетилтрансферазата в полиаминния метаболизъм на заболяването. *Заключение:* доказани бяха статистически значими разлики в метаболизма на полиамините при доброкачествени и злокачествени кератиноцитни пролиферации. Характеристиките на полиаминния синтез при пациенти с базоцелуларни карциноми демонстрираха тясна корелация с тези при доброкачествените кератиноцитни пролиферации. Това наблюдение може да обясни бенигнения клиничен ход и липсата на склонност към метастазиране на този немеланомен кожен тумор. По-нататъчни научни търсения би трябвало да се насочат към детекция на ензимната активност и обособяване на терапевтични закономерности, утилизирани метаболизма на полиамините при различните представители на доброкачествените и злокачествени кератиноцитни пролиферации.

Научни публикации и прояви:

- Броцилова В, Митева Л. Значението на полиаминния метаболизъм GP News 2010; 6 (11): 5-7.
- Broshtilova V, Lozanov V, Miteva L. Comparative Analysis on Polyamines Metabolism in Benign and Neoplastic Keratinocytic Proliferations. Acta Dermatovenerol Alp Panonica Adriat. 2012;21(1):3-5.
- Broshtilova V, Lozanov V, Miteva L. Polyamine metabolism in psoriasis. 10th International Congress of Medicinal Sciences, 12-14 May, 2011, Sofia, Bulgaria, p.67.
- Broshtilova V, L. Miteva. Comparative analysis of biogenic polyamines level in benign and neoplastic keratinocytic proliferation. 22nd World Congress of Dermatology, 24-29 May, 2011, Seoul, Korea, p.87.
- Broshtilova V, Miteva L. Polyamine metabolism changes in basal cell carcinomas with follicular differentiation: comparative analysis to benign keratinocytic proliferations. 15th Annual Meeting of the European Hair Research Society, 5-10 July, 2011, Jerusalem, Israel, J Trichol 2011, 2: p.34.

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

Договор 40/2010 Кортикално и субкортикално мозъчно картиране чрез директна електрична стимулация – клинично значение на невроналните мрежи

Водещ изследовател: Проф. д-р Венцеслав Асенов Бусарски, дм, дмн

Членове на изследователския екип:

- Д-р Красимир Минкин
- Доц. д-р Петя Димова, дм, УСБАЛНП „Свети Наум”
- Доц. д-р Асен Бусарски, дм
- Д-р Емануил Найденов
- Д-р Росица Танова
- Д-р Лъчезар Пенев, Отделение по Образна диагностика,
- Д-р Марин Пенков, Отделение по Образна диагностика

Базова организация: МУ-София, МФ, Катедра по Неврохирургия, УМБАЛ „Свети Иван Рилски”, Клиника по Неврохирургия, бул. „Акад. Иван Гешов” №15, гр. София, minkin@abv.bg

РЕЗУЛТАТИ:

Мозъчното картиране с директна електрическа стимулация (ДЕС) в условия на “будна” краниотомия позволява идентифициране на важни за речта корови зони - предна речева зона (ПРЗ) и задна речева зона (ЗРЗ). Тези зони са свързани посредством fasciculus arcuatus и са част от речевата невронална мрежа. Картиране на речеви зони с директна електрическа стимулация беше успешно при всички 10 пациенти. ПРЗ (анартрия при ДЕС) беше разположена върху оперкуларната част на долната фронтална гънка при 7 пациенти, върху предната част от долната третина на прецентралната гънка и едновременно върху тези две области при двама пациенти. ЗРЗ (аномии при ДЕС) беше разположена върху горната темпорална гънка при 8 пациенти и върху предната част на супрамаргиналната гънка при 2 пациенти. Стимулацията с

единичен импулс на кортикални области свързани с fasciculus arcuatus - фронтален оперкулум (ФО) и темпоро-париетален оперкулум (ТПО) - водеше до регистриране на кортико-кортикални евокирани потенциали (ККЕП). Тези ККЕП се състояха от два негативни потенциала - N1 (средна латентност от 31 msec) и N2 (средна латентност от 151 msec). ККЕП от ЗРЗ беше максимален по-амплитуда при стимулация на ФО и регистрация от ТПО при 8 пациенти. ККЕП от ПРЗ беше максимален при стимулация на ТПО и регистрация от ФО при 9 пациенти.

Научни публикации и прояви:

- Минкин К и др. Wada-тест, функционална магнитнорезонансна томография и директна електрическа стимулация - методи за мозъчно картиране. Рентгенология и Радиология, 49, 2010, N 1, с. 23-30.
- Минкин К и др.. Кортикално картиране с директна електрическа стимулация при деца с мозъчни увреди в близост до функционално важни зони. Педиатрия, 50, 2010, N 2, с. 33-38.
- Минкин К и др. Методи за кортикално и субкортикално картиране – класически методи и нововъведения. XIX Национална Конференция по Неврохирургия. Несебър. 28-31.10.2010
- Minkin K et al.. Broca's area - lessons from direct electrical stimulation and functional magnetic resonance mapping. 7th Black Sea Neurosurgical Congress. Riu Pravetz Complex, Bulgaria. 17 - 20.11.2011.
- Minkin K et al.. Glioma grade II - intraoperative mapping and monitoring techniques. 7th Black Sea Neurosurgical Congress. Riu Pravetz Complex, Bulgaria. 17 - 20.11.2011.

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

Договор 45/2010 Кортикално и субкортикално мозъчно картиране чрез директна електрична стимулация - клинично значение на невроналните мрежи

Водещ изследовател: Проф. д-р Лъчезар Динчов Трайков, дм, дмн

Членове на изследователския екип:

- Проф. д-р Здравко Каменов, дм, дмн
- Ст.н.с. II ст. Маргарита Райчева, дп
- Ас. д-р Шима Мехрабиан, дм
- Д-р Мария Петрова, Клиника по неврология
- Д-р Антоанета Гатева, Клиника по ендокринология, Катедра по вътрешни болести
- Д-р Петя Ангелова, докторант, Катедра по вътрешни болести, Клиника по ендокринология
- Мартина Трайкова, студент
- Тоня Станкова, студент

Базова организация: МУ-София, МФ, Катедра по неврология, УМБАЛ “Александровска”, Клиника по неврология, бул. “Св. Георги Софийски” № 1, 1431 София, e.mail traykov_1@yahoo.fr

РЕЗУЛТАТИ:

Когнитивните нарушения са важно усложнение на захарен диабет. Механизмите причиняващи когнитивни нарушения при пациенти със ЗД не са изяснени. Целта на това проучване е изследване на профила на когнитивните нарушения и връзката им с потенциалната роля на артериална резистентност при пациенти със ЗД (45-65г.). Нашите резултати показват значими нарушения при всички невропсихологични тестове за памет, внимание, екзекутивните функции и психомоторна скорост при пациенти със ЗД. Освен психомоторна забавеност при пациенти със ЗД, ние демонстрираме значим спад при повечето показатели на вербалната епизодична памет при пациенти със ЗД, в сравнение със здравите контроли след ажустиране за възраст, образование и стойности на артериалното налягане. Каротид-феморална скорост на пулсовата вълна показва статистическо значимо повишение при пациенти със ЗД, отколкото при здравите контроли след ажустиране за възраст и стойности на артериалното налягане. Открита е асоциация между скоростта на пулсовата вълна и когнитивния статус при пациенти със ЗД. В заключение, ние открихме, че артериалната резистентност е свързана с когнитивни нарушения при пациенти със ЗД. Когнитивния профил показва хипокампаден амнестичен тип на ЛКН, асоциирани с дизекзекутивен синдром, предполагам, че когнитивните нарушения при ЗД могат да бъдат със съдова и дегенеративна генеза. От друга страна, дегенеративен когнитивен профил причинен от хипокампадна атрофия при чиста съдова генеза не може да бъде изключен. Тези резултати подчертават необходимостта от лонгитудинални изследвания с невроизобразяващи проучвания за оценка на ЗД при развитие на деменция. Те биха могли да изяснят механизмите подлежащи на дементния процес при пациенти със ЗД.

Научни публикации и прояви:

- Mehrabian S, Raycheva M, Gateva A, Todorova G, Angelova P, Traykova M, Stankova T, Kamenov Z, Traykov L. Cognitive dysfunction profile and arterial stiffness in type 2 diabetes. J Neurol Sci. 2012;322(1-2):152-6.
- Mehrabian S, Raycheva M, Gateva A, Angelova P, Todorova G, Traykova M, Stankova T, Kamenov Z, Traykov L. Arterial stiffness and orthostatic hypotension in type 2 diabetes patients with and without cognitive impairment. Vascular Dementia Congress 2011. Riga, Latvia. Oral presentation.
- Mehrabian S, Raycheva M, Gateva A, Angelova P, Todorova G, Traykova M, Stankova T, Kamenov Z, Traykov L. Increased pulse wave velocity in patients with type 2 diabetes and cognitive impairment. ENS 2012. Prague. (Young Neurologist Grant)

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

Договор 30/2010 Влияние на генетичните полиморфизми на андрогенния рецептор и естрогенния рецептор-алфа върху клиничната картина и протичането на системния лупус

Водещ изследовател: Проф. д-р Златимир Господинов Коларов, дм, дмн

Членове на изследователския екип:

- Проф. д-р Рашо Рашков, дмн

- Доц. Алексей Савов, дб, СБАЛАГ Майчин дом”, Национална генетична лаборатория
- Д-р Добромир Танев
- Ас. д-р Милена Николова-Влахова, дм, МБАЛ Александровска, Клиника по нефрология
- Ас. д-р Ралица Робева, дм, УСБАЛЕ “Акад. Ив. Пенчев”

Базова организация: МУ-София, МФ, Катедра по вътрешни болести, Клиника по ревматология, УМБАЛ „Св. Иван Рилски” ЕАД, София, ул. "Акад. Иван Гешов" 15

РЕЗУЛТАТИ:

Системният лупус (СЛЕ) е автоимунно заболяване, което засяга основно женския пол. При заболяването са наблюдавани нарушения на естрогенния метаболизъм, както и понижени андрогенни нива. Затова нашето проучване си постави за цел да изясни ролята на полиморфните RvuII T/C и XbaI A/G участъци в гена за естрогенния рецептор алфа (ER α), както и ролята на (CAG) n полиморфизма на андрогенния рецептор за развитието и клиничната изява на системния лупус. Бяха изследвани 112 жени със СЛЕ и 50 контроли, като алелното разпределение на двата полиморфизма беше сходно сред здравите и болните жени. Установи се връзка между полиморфизмите на ER α и някои клинични прояви на СЛЕ. Сред болните с генотип TТАА (ррхх) фоточувствителността беше по-рядка отколкото при останалите, докато неврологичното ангажиране не беше характерно за болните с генотип ССGG (PPXX). (CAG) n полиморфизмът на андрогенния рецептор (AR) не беше свързан с възрастта на изява или давността на заболяването, нито с отделните органични прояви на СЛЕ. Жените с по-голям брой CAG мотиви в по-дългия си алел (>23) обаче имаха значимо по-нисък SLICC индекс в сравнение с останалите. Установи се също пряка корелация между дължината на относително по-дългия CAG алел при изследваните жени и техния SLICC индекс. В заключение може да се предположи, че полиморфизмите RvuII T/C и XbaI A/G в гена за ER α , както и броят CAG триплети в гена за AR не са причина за развитието на системния лупус, но модулират клиничните прояви и тежестта на заболяването.

Научни публикации и прояви:

- Танев Д, Робева Р, Куманов Ф, Рашков Р, Коларов Зл. Systemic lupus erythematosus и естрогени. Ревматология. 18, 2010, №4, 31-37.
- Танев Д, Робева Р, Томова А, Куманов Ф, Рашков Р, Коларов Зл. Systemic lupus erythematosus и андрогени. Ревматология. 19, 2011, №2, 14-19.
- Танев Д, Робева Р, Андонова С, Николова М, Стойчева М, Томова А, Куманов Ф, Савов А, Рашков Р, Коларов Зл. Системен лупус и естроген-рецепторен полиморфизъм у българки. Ревматология 2011;3.
- Andonova S, Tanev D, Robeva R, Nikolova M, Tomova A, Rashkov R, Savov A, Kolarov Z. Estrogen receptor α and androgen receptor gene polymorphisms in patients with systemic lupus erythematosus and healthy controls. European Human Genetics Conference 2011, May 28-31, 2011, Amsterdam, The Netherlands, Abstract in European Journal of Human Genetics, 19, suppl. 2, 2011, S322, P09.225.
- Tanev D, Andonova S, Robeva R, Savov A, Nikolova M, Tomova A, Rashkov R, Kolarov Zl. Estrogen receptor α gene polymorphisms in Bulgarian women with systemic lupus erythematosus. Balkanic Congress of Medical Genetics 2011, September 15-17, Romania, Timisoara.

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

Договор 33/2010 Оценка на зависимостта и степента на болковия праг при 2 групи пациенти с фибромиалгия (Ебщайн Бар вирус положителни и Ебщайн Бар вирус отрицателни) от концентрацията на невромедиатори и хормони в плазмата-серотонин, адреналин, норадреналин, допамин, АКТХ, соматотропен хормон, кортизол, субстанция Р

Водещ изследовател: Проф. Д-р Рашо Колев Рашков, дм, дмн

Членове на изследователския екип:

- Д-р Валентина Решкова
- Проф. д-р Иван Миланов, дмн., СБАЛНП "Св. Наум"

Базова организация: МУ-София, МФ, УМБАЛ "Св. Иван Рилски", Клиника по Ревматология, Катедра по Вътрешни Болести, ул "Урвич" 13, София 1612 e-mail: vreshkova@abv.bg

РЕЗУЛТАТИ:

Настоящото наблюдение е извършено в клиника по Ревматология за периода 01.09. 2010 – 01. 11. 2010. Изследван е прагът на болката с долориметър на Фишер при 21 болни и по този начин е поставена диагнозата фибромиалгия(ФМ) – 3 мъже и 18 жени, възраст 22 – 58 години, давност на ФМ 1-10 години. Всички болни са положителни за ИгГ Ебщайн Бар вирус (ЕБВ). Така се оформи само една група пациенти. В нея преобладават пациентите с много висок титър за ЕБВ – 16/21 от тях титърът на ИгГ ЕБВ е от 5 до 10 пъти над нормата. При 13/21 от болните с ФМ и висок титър на ИгГ ЕБВ (65%) се установява ниска концентрация (под нормата) на адреналин. Само при 6/21 болни концентрацията на норадреналин в плазмата е под нормата. При изследване на концентрацията на серотонин в плазмата при болните се установяват ниски концентрации (до 50 нанограма/л) при 8 болни, а под нормалната граница - 3 болни, т. е общо с ниски плазмени концентрации на серотонин са 11/21 болни (50 %). Нашият резултат доказва, че има връзка между понижения праг на болката и серотонина. Вероятно дори при болните с нормални плазмени концентрации на серотонин има нарушения при транспортирането му през кръвно-мозъчната бариера.

Научни публикации и прояви:

- Решкова В, Рашков Р, Миланов И. Оценка на зависимостта на прага на болката от концентрацията на невромедиатори в серума – адреналин, норадреналин и серотонин, при болни с фибромиалгия (положителни за IgG Epstein-Barr вирус). Ревматология 2011;3.
- Решкова В, Рашков Р, Миланов И. Оценка на влиянието на концентрацията на невромедиаторите серотонин, норадреналин и адреналин върху прага на болката при болни с фибромиалгия, които са положителни за Ебщайн Бар хронична вирусна инфекция. Национална конференция по ревматология с международно участие, Плевен, 19-22. 10. 2011

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

Договор 39/2010 Изследване на броя, активацията и цитотоксичността на НК клетки при жени с репродуктивни неуспех**Водещ изследовател:** Искра Петрова Алтънкова, дмн, професор**Членове на изследователския екип:**

- Доц. д-р Доброслав Станимиров, дм, Лаборатория по Клинична имунология, УМБАЛ “Св. Иван Рилски”
- Ас. д-р Екатерина Иванова-Тодорова, дм, Лаборатория по Клинична имунология УМБАЛ “Св. Иван Рилски”
- Д-р Таня Тимева, дм, Специализирана акушеро-гинекологична болница „Д-р Щерев”

Базова организация: МУ-София, Медицински факултет, Катедра по клинична лаборатория и клинична имунология, УМБАЛ ”Св. Иван Рилски” София, бул. “Ив. Гешов” № 15, София 1431**РЕЗУЛТАТИ:**

Настоящият научен проект си постави задачата да изследва един от най-важните механизми в патогенезата на имунологично обусловените спонтанни аборти – НК клетките и по точно връзката между увеличаване им брой, активационното им състояние и цитокиновата секреция. Въз основа на получените резултати могат да бъдат направени следните изводи. Установява се зависимост между увеличаване абсолютен брой НК клетки и повишената експресия на активационните маркери CD69 и HLA-DR. Тази зависимост не се установява по отношение на CD25 експресията. Секрецията на IL-12 е увеличена в плазмите на жени с повишен брой НК клетки и корелира с активационното им състояние, докато за IL-18 подобна зависимост не беше установена. Получените резултати разширяват диагностичните възможности при изследването на НК клетки при жени с репродуктивни неуспехи, като освен броя им дават възможност за изследване и на степента на активация, което по-пълно дава представа за възможната роля на НК клетките в патогенезата на имунологично обусловените репродуктивни неуспехи. Изследването на процента и абсолютния брой на НК клетките при 20 здрави жени е част от Националната програма на Българската асоциация по клинична имунология, с цел определяне на тези показатели за здрави жени в репродуктивна възраст в българската популация и фиксиране на единни референтни стойности.

Научни публикации и прояви:

- Иванова - Тодорова ЕИ, Тимева ТН, Налбански АБ, и др. Увеличеният абсолютен брой НК клетки в периферната кръв корелира с увеличена експресия на HLA-DR и повишена секреция на IL-12 при жени със стерилитет. Акушерство и гинекология 2010; 2, 20-24
- Иванова- Тодорова ЕИ, Кюркчиев ДС. НК клетки и ролята им в репродукцията. Репродуктивно здраве 2010; 17:27-33
- Кьокарова РС. Изследване на броя и активационните маркери на НК клетки, при жени с репродуктивни неуспехи. Дипломна работа, магистратура „Биохимия”, София, 2010

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

Договор 31/2010 Роля на генетичните полиморфизми на ключовите про-възпалителни цитокини IL-1 и TNF α за предразположението към ревматоидния артрит и анкилозиращия спондилит и клиничното им протичане при българска популация от болни

Водещ изследовател: Проф. д-р Румен Малинов Стоилов, дм, дмн

Членове на изследователския екип:

- Ас. д-р Мариана Гойчева
- Проф. Искра Алтънкова, дмн, Катедра по „Клинична лаборатория и клинична имунология”
- Доц. д-р Доброслав Кюркчиев, дм, Катедра по „Клинична лаборатория и клинична имунология”
- Гл. ас. Екатерина Иванова-Тодорова, дм, Катедра по Клинична лаборатория и клинична имунология
- Доц. д-р Ирена Манолова, Катедра „Социални дейности”, МФ, Тракийски университет, Стара Загора
- Гл. ас. Люба Митева, дм, Катедра по молекулярна биология, имунология и медицинска генетика, МФ, Тракийски университет, Стара Загора
- Доц. д-р Мая Гълъбова, Катедра по обща и клинична патология, МФ, Тракийски университет, Стара Загора

Базова организация: МУ-София, МФ, Клиника по ревматология, МБАЛ „Св. Иван Рилски”, ул. „Урвич” 13, София 1612, e-mail: rmstoilov@abv.bg

РЕЗУЛТАТИ:

Влиянието на болестната активност и рентгенографската увреда на гръбнака върху физическата функция при анкилозиращ спондилит. Цел: Да изследваме връзката между болестната активност, рентгенографската увреда и физическата функция при болни с анкилозиращ спондилит (АС). Пациенти и методи: В крос-секционното проучване включихме 96 болни с АС. Изследвахме тяхната физическа функция с Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI) и Dougados Functional Index (DFI); болестната активност с Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) и острофазовите възпалителни показатели (СУЕ и СРП); структурните увреди с modified Stoke Ankylosing Spondylitis Spine Score (mSASSS); качеството на живот с болесто-специфичния въпросник Ankylosing Spondylitis Quality of Life (ASQoL). Унивариационните корелации бяха изчислени с коефициента на корелация на Spearman. Приложихме логистична регресия (за изпитване на модел за най-добра връзка между една зависима и множество независими променливи) с цел по пълното изследване на асоциацията между рентгенографския скор (mSASSS) и физическата функция (BASFI/DFI), под влиянието на клиничния показател за болестна активност BASDAI и други потенциално въздействащи фактори, като възраст и пол. Резултати: mSASSS корелираше умерено с BASFI (Spearman $r=0,42$) и DFI ($r=0,43$). BASDAI показва значителна към голяма корелация с BASFI ($r=0,74$) и DFI ($r=0,79$). Корелационните коефициенти за mSASSS спрямо BASFI и DFI бяха сигнификантни при ниското ниво на BASDAI (0-4, бележещо липса на клинична активност) и показаха тенденция към загуба на значимост за по-високите подразделения на индекса за

болестна активност. Осъществените регресионни модели внушават, че както BASDAI, така и mSASSS са независим и сигнификантен фактор, повлияващ физическата функция (BASFI/ DFI).
Заклучение: Нарушението във физическата функция при АС е независимо повлияно от оценената от пациентите болестна активност и нивото на структурна увреда на поясния и цервикалния гръбнак. Пилотно проучване на серумните нива на TNF- α във връзка с клиничните и лабораторните параметри на болестната активност при българска популация от болни с анкилозиращ спондилит. Цел: Целта на нашето проучване беше да анализираме серумните нива на tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha) при болни с АС и връзката им с болестната активност. Пациенти и методи: За определяне на серумния цитокин TNF-alpha беше приложен ELISA тест при 45 пациенти с АС. Резултатите бяха сравнени с тези на 36 здрави контроли. Изследвахме също връзката между серумните концентрации на този цитокин и параметрите на болестната активност при АС. Резултати: Серумната концентрация на TNF- α при болните с АС (mean \pm SD, 7.37 \pm 17.69; range, 0.3-62.7) не се различаваше статистически значимо от тази на здравите контроли (mean \pm SD, 1.03 \pm 0.47; range, 0.44-2.4) (p=0.558). Също така не намерихме разлика в стойностите на серумните нива на TNF- α между болните с активен периферен артрит (mean \pm SD, 7.72 \pm 18.18; range, 0.5-62.7) и тези с изолирано ангажиране на гръбнака (mean \pm SD, 7.04 \pm 17.61; range, 0.3-62.6; p= 0.524). Не установихме корелация между TNF- α и измерените клинични и лабораторни параметри на болестната активност – BASDAI, ASDAS-СРП, ASDAS-СУЕ, глобална оценка на лекаря и пациента за болестната активност, СУЕ и СРП.

Научни публикации и прояви:

- Иванова МГ, Стоилов Р, Платиканова М, Манолова И. Пилотно проучване на серумните нива на TNF- α във връзка с клиничните и лабораторните параметри на болестната активност при българска популация от болни с анкилозиращ спондилит. Ревматология, 2011; 2,25-30.
- Goycheva M, Stoilov RM, Manolova IM. Influence of disease activity and radiographic damage of the spine at the physical function in Bulgarian patients with ankylosing spondylitis. Annual European Congress of Rheumatology, EULAR 2011, London, United Kingdom, 25-28 May 2011 Annals of the Rheumatic Diseases, June 2011 Vol 70 Supplement 3, THU0469, 334

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

Договор 9/2010 Хроничен стрес – ефект върху някои метаболитни, проинфламаторни, атерогенни и имунологични фактори, свързани със сърдечно-съдов риск

Водещ изследовател: Доц. д-р Мария Колева Тодорова, дм

Членове на изследователския екип:

- Доц. д-р Константин Рамшев, дм, Катедра по кардиология и интензивна терапия, Клиника интензивна терапия, ВМА
- Доц. д-р Любомир Алексиев, дм, Център по Военно-медицинска експертиза, авиационна и морска медицина, ВМА.
- д-р Зорка Рамшева, Ензимолигична лаборатория към ЦКЛ, ВМА

- Проф. д-р Марта Балева, дмн, Клиника по Клинична Имунология, Александровска болница
- Проф. д-р Здравко Каменов, дмн, Клиника по ендокринология

Базова организация: МУ-София, МФ, Катедра Патофизиология, ул. „Здраве” 2, София, 1431, e-mail: todorovamariabg@yahoo.com

РЕЗУЛТАТИ:

Цел на настоящото проучване беше проследяване на някои антропометрични, метаболитни, имунологични и проатерогенни параметри у мъже преди и след участие в мироопазваща мисия, подложени на хронично излагане на стрес и повишен сърдечно-съдов риск. Бяха проследени 39 клинично здрави мъже на възраст 25-35 годишна възраст, участвали в мироопазваща мисия с продължителност на мисията 6 месеца. След завръщане от мисия се установи покачване на телесното тегло, ИТМ, обиколката на талията и отношението талия/ханш. Нивото на общия холестерол и кръвната захар на гладно не показаха значими промени, докато пикочната киселина, креатининът, ASAT и ALAT бяха сигнификантно по-високи след завръщане от мисия. Повишаването на телената маса беше съпроводено с покачване на серумните нива на лептина, докато при адипонектина не се установи значима промяна. След мисия се установи значимо покачване на нивото на MCP-1 и понижаване на sTRAIL. Хроничното излагане на стрес на участници в мироопазваща мисия е съпроводено с неблагоприятни промени в телесното тегло, като тенденцията е към повишаване на висцералното натрупване на мастна тъкан. Установи се значима корелация на ИТМ и обиколката на талията с ASAT, ALAT, пикочната киселина и серумния лептин. Повишените нива на пикочната киселина, серумния лептин и MCP-1, както и по-ниските нива след мисия на sTRAIL представляват неблагоприятна констелация от фактори, увеличаващи риска от атеросклероза и общия сърдечно-съдов риск.

Научни публикации и прояви:

- Алексиев Л, Рамшев К, Рамшева З, Тодорова М, Белтова Б, Балева М. Ефект на хронично излагане на стрес при мироопазващи операции върху някои антропометрични и метаболитни индекси. Международен симпозиум “Нови подходи в лечението на захарен диабет Тип 2”. Варна, комплекс Sunny Day, 13-15 май 2011, доклад.

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

Договор 26/2010 Роля на физическото развитие и пубертетното съзряване върху сърдечно-съдовата автономна инервация при здрави деца и млади хора

Водещ изследовател: Доц. д-р Мая Минчева Константинова, дм

Членове на изследователския екип:

- Гл. ас. д-р Радка Христова, дм, СБАЛДБ, Катедра Педиатрия
- Гл. ас. д-р Маргарита Аршинкова, дм, СБАЛДБ, Катедра Педиатрия
- Д-р Антон Владимиров, СБАЛДБ, Катедра Педиатрия
- Проф. Михаил Матвеев, дтн, Директор на ЦЛБМИ-БАН

- Ивайло Христов, Ст.н.с. I ст, дтн, ЦЛБМИ-БАН
- Николай Мудров, Ст.н.с. II ст, д-р, ЦЛБМИ-БАН
- Весела Кръстева, Ст.н.с. II ст, ЦЛБМИ-БАН

Базова организация: МУ-София, МФ, Специализирана болница за активно лечение по детски болести, бул. “Академик Иван Гешов” No 11, София, e-mail: maiakonst@yahoo.com

РЕЗУЛТАТИ:

Разработен е метод за изследване вариабилитета на сърдечния ритъм, базиран на съвременни световни стандарти. Осигурен е програмен продукт за преносим компютър с модерна верия на Windows и безжичен интерфейс с устройството за снемане на ЕКГ сигнали. Изследвани са 150 здрави деца и млади хора на възраст 7-33 години, подразделени в 7 подгрупи в зависимост от възрастта и степента на полово развитие и съзряване. Анализирани са вариабилитета на сърдечния ритъм чрез Frequency domain анализ с отразяване на общата спектрална мощ (TP) и честотните подобласти VLF, LF, HF. Установиха се динамични промени на VLF с увеличаване в зависимост от пубертета, като най-високата стойност при пубертетен стадий 3 достига до $232,24 \pm 118,21 \text{ ms}^2$, с което се отличават значимо от ниската стойност на стадий 1 ($232,24 \pm 118,21 \text{ ms}^2$ срещу $160,48 \pm 68,72 \text{ ms}^2$, $p < 0,05$) и най-ниската стойност на младите хора над 25 години ($232,24 \pm 118,21 \text{ ms}^2$ срещу $145,00 \pm 62,99 \text{ ms}^2$, $p < 0,05$). Намаление на VLF при младите хора над 25 години се отличава значимо от повечето предходни стадии. LF се увеличава през пубертета със значимост в 4-и стадий спрямо предпубертетните деца от 1-ви стадий, $p < 0,05$. Стойностите на HF не се влияят значимо от пубертетните фази на развитие, но намаляват също след 25 годишна възраст, достигайки статистическа значимост при сравнението със стадии 2 и 5 по Танер. Промените в TP и LF/HF не достигат значими отличия в зависимост от пубертетните фази на развитие въпреки тенденцията за TP да намалява след 25 години. Заключение. Налице са промени във вариабилитета на сърдечния ритъм в зависимост от фазите на пубертетно развитие и съзряване при деца и млади хора. Предложената съвременна стандартизирана методика за честотен анализ на ВСР с разработените референтни норми при деца и млади хора ще намерят приложение в рутинната практика за диагнозата на субклиничната диабетна автономна невропатия.

Научни публикации и прояви: Няма приложения

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

Договор 23/2010 Проучване значението на промените в желязната обмяна при болни с хроничен хепатит С по време на лечение с пегилиран интерферон и рибавирин

Водещ изследовател: Доц. Красимир Антонов Антонов, дмн

Членове на изследователския екип:

- Доц. Деян Желев, дмн, Клиника по гастроентерология
- Д-р Анета Иванова, дм, Лаборатория по порфирии и молекулярна диагностика на вирусни хепатити
- Д-р Евелина Атанасова, Клиника по Гастроентерология

Базова организация: МУ-София, МФ, Катедра по Вътрешни болести, УМБАЛ „Св. Иван Рилски“ София, Клиника по Гастроентерология, 1431 София, бул. „Акад. Иван Гешов“ 15
РЕЗУЛТАТИ:

В настоящото проучване се установи статистически значим спад в стойностите на прохепсидина при пациентите с хронична HCV инфекция отговорили на терапията ($p=0,003$). При тях бе установена тясна връзка между изходните стойности на HCV RNA и прохепсидина (Spearman $r=0,441$; $p=0,017$). Елиминацията на вирусната инфекция бе съпроводена със спад в стойностите на прохепсидина. Подобни промени и асоциации за хаптоглобина не бяха установени. Между изходните стойности на прохепсидина и хаптоглобина обобщено за всички пациенти беше установена положителна корелационна връзка (Spearman $r=0,322$; $p=0,043$). В изходните стойности на прохепсидина имаше различия в зависимост от пола в полза на мъжете ($p=0,015$). Не се установи разлика в стойностите на прохепсидина и хаптоглобина между различните генотипове. Нямаше асоциация между нивата на хаптоглобина и HCV RNA. Установи се, че хаптоглобина се влияе от възрастта на пациентите (Spearman $r=0,561$; $p=0,00$) и активността на чернодробното възпаление (Pearson $r= -0,582$; $p=0,000$; Spearman $r= -0,574$; $p=0,001$), а стойностите на хаптоглобина на третия месец и тези на хемоглобина на третия месец бяха в положителна корелационна връзка (Pearson $r=0,386$; $p=0,017$; Spearman $r=0,336$; $p=0,039$). Намаше асоциация между степента на фиброза от една страна и прохепсидина, хаптоглобина и HCV RNA от друга.

Научни публикации и прояви:

- Атанасова ЕГ. Обединена Европейска Седмица на Гастроентерологията (UEGW), Асоциация на Националните Европейски и Средиземноморски Дружества по Гастроентерология (ASNEMGE)-Среща на Млади Изследователи, Барселона, Испания, 24 Октомври 2010 доклад.

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

Договор 11/2010 Адипокини и хронична бъбречна болест

Водещ изследовател: Доц. д-р Режина Жак Джераси, дм

Членове на изследователския екип:

- Проф. Марта Балева, дмн, Клиника по клинична имунология
- Доц. Мария Тодорова, дм, Катедра по патофизиология
- Гл. ас. Андрей Йорданов, Клиника по нефрология

Базова организация: МУ-София, МФ, МБАЛ “Александровска”, Клиника по нефрология, ул. “Св. Г. Софийски” № 1, 1431 София

РЕЗУЛТАТИ:

Хроничната бъбречна болест е свързана със сърдечносъдови усложнения, чиято повишена честота не може да бъде обяснена задоволително с традиционните рискови фактори за ИБС. Нарушената регулация на адипокините, секретирани от мастната тъкан, има увреждащ ефект върху сърдечносъдовата система. Цел на настоящето проучване беше да определим взаимовръзките между серумните нива на адипокините с индексите на затлъстяване, наличието

на метаболитен синдром и ултразвуково измерената дебелина на пара- и периреналната мастна тъкан при пациенти с хронична бъбречна болест 1 – 4 стадий. Методи: Изследвахме проспективно 80 пациенти (40 мъже и 40 жени) с ХББ. Определихме чрез ELISA серумните нива на адипонектина, лептина и резистина. Резултати: Намери се умерена негативна корелация на адипонектина и положителна корелация на лептина и резистина с показателите за абдоминално затлъстяване, дебелината на пара- и периреналната мастна тъкан, броя на компонентите на метаболитния синдром, маркерите на възпалението. Серумните концентрации на лептина и резистина, за разлика от тази на адипонектина, показаха зависимост от бъбречната функция. Заключение: Дисфункцията на мастната тъкан е свързващо звено между ХББ и повишената сърдечносъдова болестност.

Научни публикации и прояви: Няма приложени

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

Договор 13/2010 Обструктивна сънна апнея и сърдечно-съдов риск при пременопаузални жени – значение на затлъстяването, СПКЯ и инсулиновата резистентност и ефектите от СРАР-терапията и приложението на инсулинови чувствители

Водещ изследовател: Проф. Здравко Асенов Каменов, дм, дмн

Членове на изследователския екип:

- Доц. д-р Огнян Георгиев, дм, Клиника по пропедевтика на вътрешните болести,
- Д-р Цанко Мондешки, Клиника по пропедевтика на вътрешните болести
- Д-р Радослав Билуков, Клиника по пропедевтика на вътрешните болести
- Д-р Антоанета Гатева, Клиника по ендокринология
- Д-р Аделина Цакова, Централна клинична лаборатория

Базова организация: МУ-София, МФ, Катедра вътрешни болести, УМБАЛ Александровска, бул. Г.Софийски 1, София

РЕЗУЛТАТИ:

В проучването бяха включени 87 жени, разделени в три групи - група 1 със затлъстяване без СПЯ (n=23), група 2 със СПЯ без затлъстяване (n=45) и група 3 със СПЯ и затлъстяване (n=19). Жените със СПЯ без затлъстяване демонстрират сигнификантно по-ниски КЗ на гладно и ИРИ в хода на ОГТТ в сравнение с жените със СПЯ и затлъстяване. Пациентките със СПЯ без затлъстяване демонстрират по-нисък сърдечно-съдов риск от тези със СПЯ и затлъстяване, а WSR корелира по-добре от WHR с наличието на сърдечно-съдови рискови фактори при жените със СПЯ и/или затлъстяване. Установихме значимо по-високи нива на АНІ при жените със затлъстяване (със или без СПЯ) в сравнение с жените със СПЯ без затлъстяване, а при пациентките със СПЯ без затлъстяване не беше установена ОСА. Пациентките със и без ОСА се различават сигнификантно по наличието на абдоминално затлъстяване, метаболитен синдром и ИТМ, но не и по резултатите от ОГТТ, липидния профил, артериалното налягане, нивата на тестостерона и NT-pro-BNP. Установи се намаление на телесното тегло и ИТМ след лечението с метформин без обаче разликата да достига статистическа значимост. Статистически значимо

намаление се отчете само по отношение на ИРИ на 0 мин и 60 мин в хода на ОГТТ и НОМА-индекса.

Научни публикации и прояви:

- Gateva AT, Kamenov ZA. Markers of visceral obesity and cardiovascular risk in patients with polycystic ovarian syndrome. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2012 Oct;164(2):161-6.

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

Договор 25/2010 Определяне на триместър специфични стойности и референтни граници на тиреоидните хормони в популация бременни жени от гр София, преминали през консултативни АГ- кабинети на Майчин дом

Водещ изследовател: Доц. д-р Русанка Димитрова Ковачева, дм

Членове на изследователския екип:

- Проф. д-р Георги Георгиев, дм
- Доц. д-р Виолета Димитрова, дм, СБАЛАГ-„Майчин дом”
- Гл. ас. д-р Ралица Иванова
- Росица Николова, лаборант”

Базова организация: МУ-София, Медицински факултет, Клиничен център по ендокринология УСБАЛЕ ”Акад. Ив. Пенчев”, София-1431, ул.Здраве 2

РЕЗУЛТАТИ:

При 450 клинично здрави бременни жени от гр.София, разделени в три подгрупи I-ви триместър (1-12 гс) -124.; II-ри триместър -177.; III-ти триместър (26-37 гс)-149 и 50 здрави жени- контроли, съответни по възраст, след приложени изключващи критерии , и попълнена анкета са изследвани тиреоидни хормони ТСХ, FT4 и FT3. Извърши се физикално и ултразвуково изследване на щитовидната жлеза с определяне степен на струма, ехоструктура, и ехо обем.Установихме струма при 13 % от бременните и 9 % от контролите .Установихме най-голям ехографския обем в III- тия триместър.Установихме зависимости между ехообема на ЩЖ и ехографската структура, възраст, ИТМ, тютюнопушене, спонтанни аборти и преждевременни раждания при бременните. Определихме хормоналните показатели на тиреоидната функция в зависимост от срока на бременността и при контролите и 2,5, 50 и 97,5 персентилии.Установиха се корелации в различните триместри между тиреоидните хормони при бременност сред жени употребяващи нейодирана готварска сол, пушачки, с анамнеза за спонтанни аборти и преждевременни раждания. Заключение: Нашето изследване е първото систематизирано проучване на нивата на тиреоидните хормони в различни срокове на бременността, в популация на здрави жени от гр София в условия на елиминиран йоден дефицит. Нивата на тиреоидните хормони показват връзка не само с тихните физиологични промени по време на бременността, но също така и с редица фактори имащи пряко или не пряко отношение към техния метаболизъм.

Научни публикации и прояви:

- Иванова РБ, Кирилов Г, Ковачева Р, Димитрова В, Борисова А-М. Клинико-морфологични и функционални изследвания на щитовидната жлеза в популация от здрави бременни жени от град София. Постер, 15-ти Национален симпозиум по ендокринология "Ендокринология без граници" 19-22 април 2012г. в Новотел Пловдив

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

Договор 44/2010 Създаване на регистър и оценка на сърдечно-съдовия риск при хипертонии от надбъбречен произход

Водещ изследовател: Проф. Сабина Захариева Захариева, дмн

Членове на изследователския екип:

- Д-р Мария Янева, дм
- Д-р Йоанна Матрозова, дм
- Д-р Владимир Василев, докторант
- Д-р Силвия Въндева, докторант

Базова организация: МУ-София, МФ, Клиничен Център по ендокринология и геронтология, УСБАЛЕ ул. Здраве 2, София 1431

РЕЗУЛТАТИ:

Ендокринните хипертонии са заболявания с повишена риск от сърдечно-съдови усложнения. Към момента данните за съвременните показатели за изследване на сърдечно-съдов риск при тези заболявания са недостатъчни и противоречиви. Изследване на маркери за ендотелна дисфункция /асиметричен диметил аргинин (АДМА) и разтворим VCAM-1 (sVCAM-1)/, както и на централното артериално налягане при първичен алдостеронизъм (ПА), феохромоцитом, синдром на Кушинг (СК), контроли с есенциална хипертония (ЕХ) и здрави лица. Създаване на регистър на пациенти с ендокринни хипертонии. Алдостерон, плазмена ренинова активност, метанефрини и свободен кортизол бяха изработени по радиоимунологичен метод, а АДМА и sVCAM-1- по метода ELISA. Установиха се повишени стойности на АДМА и sVCAM-1 при ПА и феохромоцитом в сравнение със здрави контроли, но не и спрямо контроли с ЕХ. При случаите със СК се установиха по-високи нива на АДМА отново само спрямо здравите контроли. По отношение на нивата на sVCAM-1 не се наблюдаваше статистически значима разлика между СК, ЕХ и здравите контроли. В първия български регистър за ендокринни хипертонии бяха включени 130 случая с ПА, 447 хормононесекретиращи надбъбречни тумори, 106 болни с феохромоцитом, 546 случая със СК. Ендотелната дисфункция е характерна за състояния на повишено артериално налягане, но вероятно не е свързана с етиологията на артериалната хипертония (есенциална или ендокринна).

Научни публикации и прояви:

- Vasilev V, Tcharactchiev D, Kirilov G, Atanassova A, Gantchev G, Setchanov T, Zaharieva. Epidemiological characteristics of incidentally-found non-functioning adrenal adenomas in a single tertiary centre. 9th Scientific Meeting of ENSAT, Turin, 26-27.11.2011.

- Vasilev V, Matrozova J, Zaharieva S. Increased prevalence of arterial hypertension among patients with non-functioning adrenal adenomas. 21st European Meeting of Hypertension and Cardiovascular Prevention, Milan, June 17-20 2011.

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

Договор 24/2010 Клинично проучване на патологичните феномени Интраабдоминална хипертензия и Абдоминален компартмент синдром при пациенти с бенигни и малигни заболявания на коремните органи предоперативно и в ранния следоперативен период

Водещ изследовател: Проф. д-р Виолета Димитрова Маринова, дмн

Членове на изследователския екип:

- Гл. ас. д-р Димитър Буланов, дм
- Гл. ас. д-р Сашо Бонев
- Д-р Евгения Вladoва, Клиника по анестезиология и интензивно лечение
- Доц. д-р Атанас Йонков, дм
- Доц. д-р Владимир Тасев, дм
- Гл. ас. Д-р Валентин Попов, дм
- Ас. д-р Васил Солункин
- Ас. д-р Емилия Тошева
- Ас. д-р Радослав Тодоров
- Гл. ас. д-р Олга Петрунова, Клиника по анестезиология и интензивно лечение
- Ас. д-р Лилия Симонова
- Д-р Явор Николов, докторант

Базова организация: МУ-София, МФ, Катедра по обща и оперативна хирургия, УМБАЛ „Александровска”, Клиника по обща и чернодробно-панкреатична хирургия, София 1431, бул. „Св. Георги Софийски” № 1

РЕЗУЛТАТИ:

Клиничното проучване обхваща 29 пациенти, оперирани в Клиниката по Обща и чернодробно-панкреатична хирургия на УМБАЛ „Александровска” ЕАД, София за периода септември 2010 г. – ноември 2011 г. Пациентите са разпределени в три групи съобразно локализацията на болестния процес в коремната кухина и ретроперитонеалното пространство и вида на приложеното оперативно лечение. При всички пациенти са измервани стойностите на вътрекоремното налягане с индивидуален сет за еднократна употреба „UnoMeter Abdo - Pressuretm”, изчислени са стойностите на абдоминалното префузионно налягане и са регистрирани редица клинични и лабораторни показатели имащи потенциална връзка с полиорганната недостатъчност, развиваща се при абдоминалния компартмент синдром. Резултатите не показват развитието на абдоминален компартмент синдром в проучената група пациенти. Установява се вътрекоремна хипертензия при 3 пациенти (10.34%), от които I степен – при един и II степен при двама. Не се установи корелация между развитието на ВКХ и

абдоминалното перфузионно налягане. Въпреки относително високия процент на установеното усложнение, лимитирания брой пациенти включени в проучването не позволява да се направят статистически достоверни изводи за възникването на ВКХ и АКС при планови големи и много големи оперативни интервенции в коремната кухина и ретроперитонеалното пространство. Използвания индивидуален сет за еднократна употреба „UnoMeter Abdo - Pressuretm” за измерване на ВКН е лесен и надежден за употреба в ежедневната практика.

Научни публикации и прояви: Няма приложения

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

Договор 36/2010 Полимеразно верижната реакция като алтернатива при диагностиката на трудно култивируемите полово предавани микоплазми, *Chlamydia trachomatis* и *Atopobium vaginae* от материали влагалищен/цервикален секрет на полово активни жени

Водещ изследовател: Проф. Д-р Иван Гергов Митов, дм, дмн

Членове на изследователския екип:

- Гл. ас. д-р Весела Узунова-Райкова
- Ас. д-р Даниел Йорданов
- Гл. ас. д-р Радослав Байкушев

Базова организация: МУ-София, МФ, Катедра Микробиология, ул. Здраве 2, София 1431

РЕЗУЛТАТИ:

Целта на настоящето проучване бе да се установи честотата и етиологичната роля на *Chlamydia trachomatis*, гениталните микоплазми и *A. vaginae* като причинители на полово предавани инфекции от клинични материали влагалищен или цервикален секрет на симптоматични или безсимптомни полово активни жени. В изследването бяха включени 348 материала. За доказването на *C. trachomatis* във всички секрети бяха използвани клетъчно-културелен метод, както и полимеразно верижна реакция (PCR), като за последната бяха тествани 3 различни двойки праймери и програми за амплификация. ДНК екстракти от същите клинични материали бяха подложени и на PCR за установяването на *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma genitalium* и *Mycoplasma hominis*. ДНК екстракти от 29 материала бяха използвани и за доказване на *A. vaginae*. Установената честота на *C. trachomatis* в изследваните 348 материала е 0,29%, на *U. urealyticum* – 14,66%, на *M. genitalium* – 0,29%, а на *M. hominis* – 3,16%. Коинфекция с два микроорганизма бе доказана при 11 секрета, като установените микроорганизми във всички тези случаи бяха *U. urealyticum* и *M. hominis*. От проучените 29 материала за откриването на *A. vaginae* като причинител на бактериална вагиноза 11 дадоха положителен резултат. Изводите, които могат да се направят от получените резултати, са следните: Клетъчно – културелният метод, както и полимеразно верижната реакция са надеждни, високо чувствителни и специфични методи за доказването на *C. trachomatis* от влагалищни или цервикални секрети на полово активни жени. Установената честота на инфекцията е значително по-ниска спрямо тази, установена в предишни проучвания за страната, но съпоставима с тази, регистрирана от други научни екипи от Балканския регион –

гръцки и македонски, както и от други Европейски страни. Доказването на гениталните микоплазми в 348-те проучени материала бе значително, особено в групата на симптоматичните жени с преваляване на *U. urealyticum* инфекциите, следвани от тези, причинени от *M. hominis* и *M. genitalium*. Откриването на *A. vaginae* в 29-те изследвани секрета бе високо, но поради малкия брой тествани материали изводите не бива да са категорични. Необходимо е провеждане на допълнителни проучвания за разпространението на полово предаваните заболявания в страната ни, както и еден ежегоден контрол на ситуацията в страната в това отношение, нещо, което до момента липсва. С цел удовлетворяване на изискванията за добра лабораторна практика поради възможността за допускане на неправилна интерпретация на резултатите или ограничение в приложението им е препоръчително включването и на други методи за изследване на гениталните микоплазми и *A. vaginae*, както и сравнение на получените чрез тях и амплификационните технологии резултати. А от гледна точка на общественото здраве е добре да се потърси и проследи антимицробната чувствителност на откритите щамове, циркулиращи у нас.

Научни публикации и прояви:

- Ouzounova-Raykova V, Markovska R, Mizgova G, Mitov I. Detection of the sexually transmitted genital mycoplasmas by PCR in women attending the Department of Medical Microbiology, Medical University of Sofia, Bulgaria. *Sexual Health* 2011;8(3) 445-446.

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

Договор 10/2010 Белодробни Cytomegalovirus инфекции след бъбречна трансплантация

Водещ изследовател: Доц. д-р Огнян Борисов Георгиев, дм

Членове на изследователския екип:

- Доц. д-р Даниела Петрова-Николова, дм
- Гл. ас. д-р Венцислава Пенчева-Генова

Базова организация: МУ-София, МФ, Катедра по пропедевтика на вътрешните болести, Отделение по белодробни болести, УМБАЛ „Александровска”, бул. «Георги Софийски»1, София

РЕЗУЛТАТИ:

В проучването са изследвани 30 пациента с пневмония след бъбречна трансплантация. В десет от случаите (33.33%) е доказана активна CMV-инфекция. От получените резултати става ясно, че за ранната и точна диагностика на активна CMV-инфекция е необходимо използването на PCR методи. Изследването на CMV-антитела чрез ELISA е с ниска чувствителност и специфичност. Чрез него не може категорично да се отхвърли наличието на вирусен геном в организма. CMV-инфекцията колерира с по-дълъг период на хемодиализа преди трансплантацията. Същевременно тя е свързана с развитие на пневмонии в по-ранен етап след трансплантацията. В нашето проучване тези зависимости не са статистически значими, което се дължи на малкия брой болни, обхванати в проекта. Развитие на белодробни инфекции, асоциирани с Cytomegalovirus, определя по-продължителен болничен престой и повишен риск за развитие на остър респираторен дистрес синдром. Пациентите с пневмония и активна CMV-

инфекция са с повишен риск от фатален изход. Ранната активна диагноза и своевременното лечение на белодробните инфекции, причинени от Cytomegalovirus, намаляват честотата на усложнения и смъртността в групата на пациентите след бъбречна трансплантация.

Научни публикации и прояви:

- Пенчева В, Петрова Д, Георгиев О, Паскалев Е, Темелков А. Белодробни инфекции като причина за смърт при пациенти след бъбречна трансплантация. “Торакална медицина“ 2011; 3: 31-36.
- Пенчева В, Георгиев О, Петрова Д, Паскалев Е, Темелков А. Cytomegalovirus инфекции при бъбречни реципиенти. “Торакална медицина“ 2011; 4:28-35.

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

Договор 43/2010 Определяне първоначалното ниво на антигемия при пациенти инфектирани с вируса на кримската-конго хеморагична треска и прилагането му като прогностичен маркер

Водещ изследовател: Проф. д-р Татяна Петрова Червенякова, дм, дмн

Членове на изследователския екип:

- Гл. ас. д-р Любена Андонова, Катедра по инфекциозни болести, паразитология и тропическа медицина
- Проф. д-р Ива Христова, Лаборатория Кърлежово/ Векторно преносими инфекции, НЦЗПБ
- Д-р Николай Кълвачев, докторант, Лаборатория Кърлежово/ Векторно преносими инфекции, НЦЗПБ
- Доц. д-р Майда Тихолова-Митова, дм., Катедра по инфекциозни болести, паразитология и тропическа медицина

Базова организация: МУ-София, МФ, Специализирана болница за активно лечение на инфекциозни и паразитни болести „Проф. Иван Киров”, Клиника по капкови, трансмисивни и невроинфекции с интензивен сектор

РЕЗУЛТАТИ:

Кримската-Конго хеморагична треска (ККХТ) е остро вирусно заболяване с установени ендемични райони у нас. Ранната, бърза и точна диагностика е особено важна при суспектните за ККХТ пациенти и от голямо значение за предотвратяване на нозокомиални инфекции. Молекулярните техники от типа на RT-PCR в реално време, конвенционалният и nested-PCR отскоро се използват за диагностика на ККХТ в нашата страна. Адаптираните протоколи и методи за доказване на вируса на ККХТ чрез този проект са бързи, специфични и чувствителни, подходящи за ранното откриване на пациенти, съмнителни за тази инфекция. Чрез настоящите проучвания са изработени и оптимизирани протоколи за диференциално диагностичен алгоритъм при болни суспектни за инфекция с вируса на ККХТ. Използвани са паралелно вирусологични и серологични тестове чрез които резултатите биваха допълнени и съпоставени. Разработен е SYBR Green I Real-time RT-PCR за определяне на нивото на антигемия на

вируса на ККХТ. Построена е стандартна регресионна права, използвайки положителна контрола, върху която са интерпонирани резултатите от изследванията на различни клинични материали (кръв/серум от пациенти съмнителни за инфекция с ККХТ). Построената стандартна регресионна права бе използвана за изясняване на моментното състояние на инфекцията, както и за прогнозиране на нейния ход.

Научни публикации и прояви:

- Кълвачев Н, Андонова Л, Тихолова М, Червенякова Т, Христова И. Система SYBR Green I real-time RT-PCR система за доказване и анализ на инфекция причинена от вируса на Кримската-Конго хеморагична треска. Наука Инфектология/ Паразитология 2011; 1.
- Кълвачев Н, Андонова Л, Тихолова М, Червенякова Т, Христова И. (2011) Определяне първоначалното ниво на антигенемия при пациенти инфектирани с вируса на ККХТ и прилагането му като прогностичен маркер. Седма Национална Конференция по Инфекциозни Болести 6-8 Октомври, гр. Пазарджик

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

Договор 42/2010 Трихинелоза – биологична характеристика на трихинелни щамове и серологични изследвания в ендемични райони на гр. София

Водещ изследовател: Доц. Каменна Маринова Вутова, дм

Членове на изследователския екип:

- Гл. ас. Валери Велев, Катедра по биология
- Ас. Зафер Сабит, Катедра по биология
- Доц. Светлозара Петкова, дм, БАН
- Гл. ас. Росица Чипева

Базова организация: МУ-София, МФ, Катедра по инфекциозни болести, паразитология и тропическа медицина, СБАЛИПБ “Проф. Ив. Киров”, бул. “Акад. Ив. Гешов” 17

РЕЗУЛТАТИ:

Базирайки се на епидемиологичната анамнеза на болни с трихинелоза от три трихинелозни взрива в района на София – град и област, заразени при консумиране на месо от отгледани от тях домашни прасета, предположихме, че е възможно да са заразени и гризачите в близост. Диагнозата трихинелоза е поставяна въз основа на клиничната симптоматика, хематологични (хиперееозинофилия), серологични изследвания (високи титри на антитрихинелни антитела с РПХА до 1:25600 и с ELISA до 3,7 U/ml). Извършихме изследвания сред потенциалните резервоари (гризачи, домашни и диви прасета), за да установим какво е разпространението на трихинели в районите, където живеят пациентите – ж.к. Люлин, кв. Железница и г. Елин Пелин. След като изолирахме трихинели от уловените плъхове от тези места определихме видовата им принадлежност и инвазиоспособност. От гр. Елин Пелин бяха диагностицирани и лекувани болни с трихинелоза, с тежко протичане и късно диагностициране. В кв. Железница избухна трихинелозен взрив с над 100 заболели. Използвайки клинично-анамненстичните данни проучихме епидемиологично трите района. От уловените пет плъха в

жк. «Люлин», четири бяха с много висока степен на опаразитеност с *T. spiralis*. В изолат от домашно прасе от района на Елин Пелин беше доказан вида *T. britovi*, и в изолата от домашно прасе от квартал Железница - *T. spiralis*. Видовата принадлежност на трихинелите е установена с помощта на кросбридинг, извършен в БАН и с multiplex PCR метода извършен в референтната лаборатория по трихинелоза в Рим, Италия. Доказахме на практика циркулация на трихинелните видове в най-честите резервоари - плъховете, домашните прасета и човека в един биотоп. С нашите изследвания косвено може да се предположи видовата етиологична диагноза при заразените хора с трихинелоза без метода на мускулната биопсия. Такива изследвания се извършват за първи път в България и би било полезно да се задълбочат проучванията.

Научни публикации и прояви:

- Вутова КМ. и др. Трихинелоза -- клинично-епидемиологични данни за епидемичен взрив в гр. София. Медицински преглед 2011;47(3):34-6.
- Petkova LM, et al. Species identification of three *Trichinella* isolates from Bulgaria. *Comp Rend Acad Bulg Sci.* 2011;64 (11):1577-82.
- Вутова КМ и др. Трихинелозна инвазия сред гризачи в района на гр. София; Международна научна конференция по ветеринарна медицина (ноември 2010 г.), София, България.

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

Договор 14/2010 Влияние на IL- β ген полиморфизъм върху модулиращата отговора на организма терапия при хроничен пародонтит

Водещ изследовател: Доц. д-р Христина Лазарова Попова

Членове на изследователския екип:

- Гл. ас. д-р Антоанета Млъчкова
- Д-р Мая Кичева, БиоСистеми ООД

Базова организация: МУ-София, ФДМ, Катедра по Пародонтология, ул. Г. Софийски 1

РЕЗУЛТАТИ:

През последните години има известни доказателства за влиянието на генетични фактори в патогенезата и клиничната картина на пародонталното заболяване. Изследвания за влиянието на наследствеността върху пародонталните заболявания показва, че от 38% до 82% в популациите наличието на гингивално възпаление, дълбоки джобове и загуба на аташман могат да се отдадат на генетични фактори. Данните от литературата сочат, че IL-1 β - single nucleotide gene polymorphism (различните алели на цитокините гени) влияе върху податливостта към пародонтит и прогресията на пародонталното заболяване, върху вариациите в клиничната картина и отговора към терапията. Поставената цел в настоящото изследване е идентифициране на IL-1 β -генотипа на пациенти с умерен и тежък хроничен пародонтит, на които се прилага конвенционална нехирургична терапия или инхибираща продукцията на IL-1 β терапия и оценка на влиянието на генен полиморфизъм за IL-1 β върху експресията на IL-1 β в гингивалните тъкани и ефективността на терапията. Във връзка с поставената цел е извършена

селекция на пациентите на базата на следните клинични параметри: Hygiene index - HI, Papillary bleeding index - PBI, дълбочина на джоба при сондиране в мм (Pocket depth - PD), загуба на клиничен аташман в мм (Clinical attachment level - CAL), ширина на прикрепената гингива в мм (Attached gingival width -AGW), гингивална рецесия в мм (Gingival recession - GR), фуркационни лезии при хоризонтално сондиране (Furcation involvement - F) по класификацията на Hamp 1975) и квалифициране на подвижността на зъбите в степени от 1 до 3. Извършен е анализ на нивата на IL-1 β в гингивата на пациентите с хроничен пародонтит преди лечението и след провеждане на цялостна каузално–асоциирана нехирургична терапия (scaling and root planning), самостоятелна и с допълнително назначаване на нестероидно противовъзпалително средство (Aulin – два пъти дневно по 100mg за 14 дни). За този анализ е използван един от най-съвременните методи за изследване количеството на медиаторите на възпаление чрез проследяване нивата на генна експресия на IL-1 β в гингивална тъкан на пациенти с пародонтит чрез PCR (полимеразна верижна реакция) - TagMan RT – PCR. Същите пациенти са изследвани за IL-1 β генен полиморфизъм в материал от гингивални тъкани на пациентите с пародонтит от двете групи чрез метода на полиморфизъм на единичен нуклеотид (SNP) с PCR метод. Резултатите от това проучване показват статистически достоверна връзка между IL-1 β (C[3953/4]T) полиморфизъм и тежестта на хроничния пародонтит. Установен е умерен риск от тежък хроничен пародонтит при наличие на IL-1 β T[-511]C полиморфизъм (rs_16944)-хомозиготност по алел С. Установява се по-висока ефективност на допълнителна терапия с антиинфламаторен агент (Aulin) в сравнение с конвенционалната нехирургична терапия при пациенти с показан полиморфизъм по rs_1143634 IL-1B C[3953/4]T и rs_16944 IL-1B T[-511]C. The results of this study show statistically significant correlation between IL-1 β C[3953/ 4]T polymorphism and severity of chronic periodontitis. It's established a moderate risk of severe chronic periodontitis in the presence of IL-1 β T [-511] C polymorphism (rs_16944) – homozygotes for allele C. Patients having rs_1143634 IL-1B C [3953 / 4] T and rs_16944 IL-1B T [-511] C polymorphism. demonstrate higher efficiency with additional anti-inflammatory therapy (Aulin) compared to conventional non-surgical therapy. Данните показват по-висока степен на промяна в генната експресия на IL-1 β при пациенти с хроничен пародонтит и допълнително прилагане на антиинфламаторен агент (Aulin) при установен полиморфизъм по rs_1143634 IL-1B C[3953/4]T и rs_16944 IL-1B T[-511]C. Установен е добър отговор към терапията при пациенти с алел С (генотип по rs_16944 IL1B T[-511]C). Резултатите не показват статистически достоверна разлика между промените в генната експресия на IL-1 β в отговор на терапията при сравняване на хомозиготни и хетерозиготни пациенти по генотип rs_1143634 IL-1B C[3953/4]T. Бъдещи изследвания върху разпространението и генетичните вариации на много локуси едновременно могат да хвърлят повече светлина върху въвличането на генетичните фактори във възникването и прогресията на пародонталното заболяване.

Научни публикации и прояви:

- Млъчкова А, Попова Хр, Кичева М. IL-1 β полиморфизъм при пациенти с хроничен пародонтит. 21-ва Годишна Асамблея на Интернационална Медицинска Асоциация “България” (ИМАБ), Варна, 2011;12-15 май:стр.5 (постер)

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

Договор 18/2010 Тъканен отговор спрямо пулпопокровни средства с биологична активност при директно покритие – експериментално изследване

Водещ изследовател: Доц.д-р Радосвета Иванова Василева, дм

Членове на изследователския екип:

- Ас. д-р Десислава Цанова, Катедра по консервативно зъбозъбление
- Доц. Д-р Красимира Генова, Лесотехнически Университет- София, Факултет по ветеринарна медицина, Катедра по животновъдни науки

Базова организация: МУ-София, ФДМ, Катедра по Консервативно зъбозъбление, бул. „Георги Софийски” 1, София 1431

РЕЗУЛТАТИ:

На осмия ден след пулпното покритие най-слаба възпалителна реакция се наблюдава в пулпата на зъбите третиран с rh IGF-1 и метилцелулоза и бета-трикалциев фосфатна керамика. При зъбите, покрити с калциев хидроксид, колаген комбиниран с инсулиноподобен растежен фактор и тези покрити с чист колаген се наблюдава слаба до умерена възпалителна реакция, характеризираща се с наличие на полиморфноядрени клетки и мононуклеарни левкоцити. Най-силно изразена възпалителна реакция ва осмия ден се наблюдава при зъбите, покрити с емалов матриксен дериват /вероятно поради неговото по-кисело рН/, която се характеризира с обилен възпалителен инфилтрат. Статистически значима разлика се наблюдава между групите на растежен фактор с носител метилцелулоза и тази на калциевия хидроксид- $p < 0,01$. При всички останали групи $p > 0,05$. *На петнадесетия ден* след пулпопокровната процедура слабо възпаление се наблюдава при групите, третиран с калциев хидроксид, с инсулиноподобен растежен фактор и носител колаген и чист колаген. То се изразява в пулпна инфилтрация на малко количество моноцити и полиморфноядрени клетки. При групата, третирана с емалов матриксен дериват има формиране на репаративен дентин и зона на хронично възпаление. При групата, получила бета-трикалциев фосфат липсва възпаление и има зони на новосформиран репаративен дентин в пулпната тъкан. *На тридесетия ден* при групата с калциев хидроксид се наблюдава репаративна нехомоложна дентиногенеза, повишено количество на одонтобластоподобни клетки. При подгрупата с колаген също се формира репаративен дентин с по-хомоложна структура от този на групата с калциев хидроксид и палисадно разположени одонтобластоподобни клетки. При групата на бета-трикалциевия фосфат репаративният дентин също е с нехомоложна структура, но тук липсват одонтобластоподобни клетки. Формиране на дентинов мост се вижда при групата зъби, покрити с колаген натоварен с инсулиноподобен растежен фактор. Дентиновият мост е с добро качество, малко на брой тунелни дефекти и наличие на известно количество пулпни остатъци в него. Плътноста на одонтобластоподобните клетки е по-голяма. В групата на метилцелулозата, комбинирана с растежен фактор се открива тънък, плътен дентинов мост с тунелни дефекти, клетъчни включвания и остатъци от колаген. Плътноста на одонтобластоподобните клетки е по-голяма от тази при калциевия хидроксид. При подгрупата на метилцелулозата в пулпата се откриват вакуолоподобни образувания и еозинофилни и аморфни структури. *На деветдесетия ден* репаративна дентиногенеза се наблюдава във всички групи. Съответно се наблюдават качествени разлики: нехомоложен дентинов мост при групата на калциевия хидроксид, бета-

трикалциев фосфат като по-висока степен на хомоложност има при групите, които са комбинация от носител и растежен фактор и тази на емайловия матриксен дериват.

Научни публикации и прояви:

- Василева РИ, Цанова Д. Тъканен отговор спрямо пулпопокровни средства с биологична активност при директно покритие. Съвременна стоматология, 42, 2011, №3.
- Tsanova DM, Vassileva RI, Genova KI. Pulp capping- an Experimental Study in Rat Molars. 16th Congress of the Balkan Stomatological Society, Bucharest, Romania, 28 April-01 May 2011, pp. 158-159
- Василева РИ, Цанова ДМ, Генова КИ. Директно пулно покритие- класика и алтернативи. 11-ти Научен Конгрес на БЗС, Бургас, България, 17-18 Юни, 2011

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

Договор 12/2010 Оценка метричните характеристики на триизмерни реални копия на сухи човешки долни челюсти, ex vivo сканирани чрез обемна компютърна томография

Водещ изследовател: Проф. д-р Милена Димитрова Пенева, дмн

Членове на изследователския екип:

- Ст. ас. д-р Димитър Йовчев, Катедра “Образна и орална диагностика”
- Ст. ас. д-р Жермен Инджова, Катедра “Орална и лицевочелюстна хирургия”

Базова организация: МУ-София, ФДМ, Катедра “Детска дентална медицина”, бул. „Георги Софийски”, 1dr.iovchev@dir.bg

РЕЗУЛТАТИ:

Целта на проучването е да се изследват отклоненията в метричните характеристики на СВСТ базирани долночелюстни прототипи получени чрез 3Д принтиране (3DP). Извършени са 10 бр сканирания със СВСТ на 5 бр сухи човешки мандибули. Всяка мандибула е сканирана двукратно при две различни времена на експонация (с продължителност съответно 40 секунди и 20 секунди). Данните от СВСТ сканиранията се използват за сегментация и изработка на прототипи (10 бр) чрез 3Д принтиране (3DP). Върху сухите челюсти и прототипите получени след 20 с и 40 с време на експонация са дефинирани и измерени с дигитален шублер общо 191 дистанции. Средната абсолютна разлика при направените измервания върху долночелюстните прототипи получени след експонация 20 секунди (120 kV респ 3,6 mA) спрямо сухите долни челюсти е 0,28 мм (+/- 0,23). Средната относителна разлика е 0,93 % (+/- 0,07). За прототипите получени след експонация 40 секунди (120 kV респ 3,6 mA) средната абсолютна разлика спрямо сухите челюсти е 0,235 мм (+/-0,24). Средната относителна разлика (отклонение) при прототипите след 40 сек експонация е 0,74 %, (+/- 0,07). Не съществува статистически значима разлика ($p>0,05$) в измерванията направени върху прототипите след 20 с експонация спрямо тези при 40 секунди. В заключение настоящото проучване показва че СВСТ и 3DP разкриват полезни възможности за получаване на прототипи с приемлива точност при значителна редуция на дозата. Необходими са още изследвания относно отклоненията в метричните характеристики на СВСТ базираните прототипи при реални клинични условия.

Научни публикации и прояви:

- Йовчев Д, Инджова Ж. Точност на линейните измервания върху образи на сухи човешки мандибули изследвани чрез дигитална обемна томография при различно време на експонация. Проблеми на денталната медицина, 2010;36(2):64 -68.
- Йовчев Д. Оценка метричните характеристики на прототипи на сухи долни челюсти, ex vivo сканирани чрез СВСТ. Дентална медицина, 2011.

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

Договор 38/2010 Оптимизиране на параметрите на Er: YAG лазер за работа с минимална интервенция при лечение на кариеса в детска възраст, чрез експеримент *in vitro*

Водещ изследовател: Доц. д-р Мая Рашева Рашкова, дм

Членове на изследователския екип:

- Гл. ас. д-р Галина Жегова
- Гл. ас. д-р Явор Голчев

Базова организация: МУ-София, ФДМ, Катедра детска дентална медицина, ул. Св. Георги Софийски 1, mayarashkova@mail.bg

РЕЗУЛТАТИ:

Цел на проекта е да се определят оптималните параметри за работа с Er:YAG лазер (LiteTouch) и да се проучат структурни и морфологични промени в емайл и дентин, както и микропропускливост на кавитетни obturации след препарация с Er:YAG лазер, при временни и постоянни зъби. Използвани са следните материали и методи: (1) скенираща електронна микроскопия за морфологичен анализ на обработени с лазер и конвенционални средства зъбни повърхности, върху 90 образци от екстрахирани временни и постоянни зъби; (2) оптична микроскопия (50-100 пъти увеличение) за оценка на микропропускливост, върху 60 образци на екстрахирани зъби; (3) структурен анализ с вибрационна инфрачервена микроспектроскопия, върху 5 екстрахирани зъби. Поручените резултати показват, че оптималните параметри за работа в емайл с Er:YAG лазер (LiteTouch) са 300mJ/ 20 Hz а в дентина 200mJ/ 20 Hz, като се препоръчва допълнителна обработка на повърхността с 37% ортофосфорна киселина. Параметри 200mJ/10Hz, 200mJ/20Hz, 300mJ/10Hz и 300mJ/20Hz като цяло не предизвикват спектрални и значими структурни изменения, а в някои случаи водят до нарастване на степента на кристалност на хидроксилapatита. По-висока енергия и пулсова честота могат да предизвикат структурни изменения в зъбната структура. При всички видове използвани obtуровъчни материали, микропропускливостта при кавитети препарирани с лазер е по-ниска или подобна на тази при кавитети препарирани с конвенционални средства. При фотокомполит тя е почти нищожна, при течен фотокомполит е до 3 %, при гласйномерен цимент подсилен със смола тя достига до 11-17%, а при ГЙЦ- Triage е много голяма – до 36- 45%.

Научни публикации и прояви: Няма приложения

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

МЕДИКО-КЛИНИЧНА ОБЛАСТ „ГРАНТ’ 2011”

Договор 19/2011 Сравнително макроскопско и ст-ангиографско изследване на вариациите на велизиевият кръг, от гледна точка на мозъчната протекция в аортната хирургия

Водещ изследовател: Чл.-кор.проф.д-р Владимир Атанасов Овчаров, дмн

Членове на изследователския екип:

- Проф. д-р Генчо Начев, дмн, Катедра по сърдечно-съдова хирургия
- Доц. д-р Станислав Христов, дм
- Проф. д-р Димка Хинова-Палова, дм
- Проф. д-р Адриан Палов, дмн
- Д-р Весела Стойнова, дм, СБАЛССЗ „Св. Екатерина”, София
- Доц. д-р Димитър Петков, дм, Катедра по сърдечно-съдова хирургия
- Д-р Даниела Тодорова-Папанчева, Катедра по обща, експериментална и генетична психология, СУ „Св. Климент Охридски“
- Гл. ас. д-р Васил Папанчев, дм, МФ, Катедра по сърдечно-съдова хирургия
- Д-р Александър Александров

БАЗОВА ОРГАНИЗАЦИЯ: МУ-София, МФ, Катедра по анатомия и хистология, ул. Здраве 2, София 1431

РЕЗУЛТАТИ:

Целта на настоящата работа бе да се сравнят резултатите получени със СТ ангио и рутинна дисекция при изследване на вариации на Вилизиевият кръг (ВК). Група 1, включваща 120 ВК, изследвани със СТ-ангио. Група 2, включваща 120 ВК, добити чрез рутинна дисекция по съдебно-медицински показания. И в двете групи бяха намерени следните 7 ясни конфигурации на ВК, които биха довели до хипоперфузия в условията на унилатерална СМП:

- Тип IA – хипо/аплазия на лявата а. communicans posterior (PComA);
- Тип IB – хипо/аплазия на а. communicans anterior (AComA);
- Тип IIA – хипо/аплазия на лявата PComA и AComA;
- Тип IIB – хипо/аплазия на лявата P1 или дясната а. vertebralis (VA);
- Тип IIIA – хипо/аплазия на дясната A1;
- Тип IIIB – хипо/аплазия на дясната VA и AComA;
- Тип IV – хипо/аплазия на дясната A1 и дясната VA или хипо/аплазия на дясната A1 и лявата P1;

Не беше намерена статистически значима разлика нито общата честота на вариантните ВК ($P > 0.05$), нито в честотата на 7-те подтипа ВК ($P > 0.05$), нито разлика между двата пола ($P > 0.05$). Статистически значима разлика се намери при пациентите с неврологичен дефицит ($P < 0.009$).

Нашите данни сочат, че данните получени със СТ ангио и аутопсия са идентични и могат да бъдат сравнявани. Нужно е задълбочено предоперативно изследване и педантично интраоперативно мониториране.

Научни публикации и прояви:

- Папанчев В, Стойнова В, Тодорова-Папанчева Д, Грудева В, Палов А, Хинова-Палова Д, Христов С, Александров А, Гошев М, Николов Д, Петков Д, Начев Г, Овчаров В. Вариации на Вилизиевия кръг, важни за мозъчната протекция в аортната хирургия – първични СТ ангиографски данни. Хирургия, 2012
- Папанчев В, Стойнова В, Тодорова-Папанчева Д, Грудева В, Палов А, Хинова-Палова Д, Христов С, Александров А, Гошев М, Николов Д, Петков Д, Начев Г, Овчаров В. Вариациите на Вилизиевия кръг, важни за мозъчната протекция в аортната хирургия – сравнителна оценка на 16- и 320-срезова многодетекторна компютъртомографска ангиография. Рентгенология и Радиология 2012
- Papantchev V, Stoinova V, Todorova-Papantcheva D, Paloff A, Hinova-Palova D, Hristov S, Aleksandrov A, Petkov D, Nachev G, Ovtsharoff W. Willis circle variations important for cerebral protection in aortic surgery – a CT angio study in Eastern Europeans. Scripta Sci Med, 2011;43:96
- Papantchev V, Stoinova V, Alexandrov A, Todorova-Papantcheva D, Hristov S, Petkov D, Nachev G, Ovtsharoff V. THE ROLE OF WILLIS CIRCLE VARIATIONS DURING UNILATERAL SELECTIVE CEREBRAL PERFUSION: A STUDY OF 500 CIRCLES. Selected by the Programme Committee for presentation at the 26th Annual Meeting, 27-31 October 2012, in Barcelona. To be published in European Journal of Cardio-Thoracic Surgery.
- Papantchev V, Stoinova V, Todorova-Papantcheva D, Groudeva V, Paloff A, Hinova-Palova D, Hristov S, Aleksandrov A, Goshev M, Nikolov D, Petkov D, Nachev G, Ovtsharoff W. Are CT angio and autopsy compatible methods for examination of Willis circle variations, important for cerebral protection in aortic surgery? Selected by the Programme Committee for presentation at the 9th Annual Meeting of the Euro-Asian Bridge, 28-30 September, 2012. Heart Surgery Forum
- Papantchev V, Stoinova V, Todorova-Papantcheva D, Groudeva V, Paloff A, Hinova-Palova D, Hristov S, Aleksandrov A, Goshev M, Nikolov D, Petkov D, Nachev G, Ovtsharoff W. Two rare types of Willis circle's variations, important for unilateral selective cerebral perfusion. Selected by the Programme Committee for presentation at the 9th Annual Meeting of the Euro-Asian Bridge, 28-30 September, 2012. Heart Surgery Forum
- Petkov D, Papantchev V, Stoinova V, Patrikova K, Nachev G. Pulmonary artery dissection - Is it that rare? **Circulation** (ревизирана версия под рецензия)
- Papantchev V, Stoinova V, Aleksandrov A, Todorova-Papantcheva D, Hristov S, Petkov D, Nachev G, Ovtsharoff W. The role of Willis circle variations during unilateral selective cerebral perfusion: a study of 500. Eur J Cardiothorac Surg, 2013.

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

Договор 48/2011 Молекулярно-генетични изследвания на гените CDKL5 и PCDH19 при тежки епилепсии, засягащи предимно момичета

Водещ изследовател: Доц. д-р Петя Стефанова Димова-Нелчинова, дм

Членове на изследователския екип:

- Доц. Албена Тодорова, дб, Катедра по медицинска Химия и Биохимия
- Тихомир Тодоров, дб, Генетична и Медико-диагностична Лаборатория „Геника”
- Доц. д-р Венета Божинова-Чамова, дм
- Доц. Силвия Шопова, дмп, Отделение по клинична психология и психотерапия
- Илияна Александрова, докторант

Базова организация: МУ-София, МФ, Катедра по неврология, МБАЛНП „Св. Наум” ЕАД, Клиника по нервни болести за деца, ул. „д-р Любен Русев“ №1, 1113 София

РЕЗУЛТАТИ:

Проведохме първото генетично проучване за установяване на мутации в гените *PCDH19* и *CDKL5* в България. Мутации в тези два гена са причина за тежки епилепсии с енцефалопатен ход, засягащи предимно момичета. Свързаните с *CDKL5* нарушения могат също да манифестират характеристики, наподобяващи синдрома на Rett. Извършихме пълно секвениране на гените *PCDH19* и *CDKL5* при 20 момичета с тежки епилепсии с ранно начало или *MECP2*-негативен синдром на Rett. Не установихме мутация в *CDKL5*. Установихме две нови мутации в *PCDH19* - с.2705dupA; p.Asp902Lysfs*6, и с.1091delC; p.Pro364Argfs*4. В първия случай майката е хетерозиготен асимптоматен носител на мутацията и един от малкото описани случаи в световната литература. Втората мутация с.1091delC е *de novo*. При двете пациентки епилептичните пристъпи започват в ранното детство и се изясняват в серии, провокирани предимно от фебрилитет. Тези общи клинични белези са ключови клинични характеристики за подозиране на диагнозата *PCDH19*-свързана епилепсия и насочване за генетично изследване. Нашите резултати потвърждават, че *PCDH19* е основен ген при епилепсии и трябва да влиза в съображение при генетичното изясняване на ранни епилепсии при момичета с умствено изоставане. Генетичното изследване за *CDKL5* трябва да бъде извършвано при правилно подбрани случаи, наподобяващи Rett синдром, но с тежка епилепсия с много ранно начало и характерен ход.

Научни публикации и прояви:

- Kirov AV, Dimova P, Todorova A, Todorov V, Bojinova V, Mitev V. Novel PCDH19 mutations in Bulgarian epilepsy cases. European Human Genetics Conference 2012. Nuernberg, Germany. June 23-26, 2012. European Journal of Human Genetics; June 2012; Vol20 (Suppl 1): page 326 (Poster P12.190).
- Dimova P, Kirov A, Todorova A, Todorov T, Sukhudyay B, Bojinova V, Mitev V. Pilot study for PCDH19 gene testing in Bulgaria. Accepted as a poster on the 10th European Congress on Epileptology. London, September 30-October 4, 2012. Poster 119.
- Dimova PS, Kirov A, Todorova A, Todorov T, Mitev V. A novel PCDH19 mutation inherited from an unaffected mother. *Pediatr Neurol* 2012; 46(6): 397-400.

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

Договор 62/2011 Влияние на канабиноидната система върху болковата перцепция при модел на паркинсонова болест след 6-хидроксидопаминава лезия на пълх

Водещ изследовател: Доц. д-р Юлия Йорданова Петрова, дм

Членове на изследователския екип:

- Проф. д-р Лъчезар Трайков, дмн
- Проф. д-р Адриана Бочева, дм, Катедра по патофизиология
- Доц. д-р Славина Сурчева, дм, Катедра по фармакология
- Гл. ас. д-р Христина Ночева, докторант, Катедра по патофизиология
- Гл. ас. Любомир Трайков, дм, Катедра по физика и биофизика
- Д-р Димитър Кочев, докторант
- Д-р Яна Цветкова, Катедра по анатомия и хистология
- Людмила Астасидис, студент по медицина

Базова организация: МУ-София, МФ, Катедра по неврология, УМБАЛ „Александровска”, ул. Здраве 2, София 1431

РЕЗУЛТАТИ:

Ендоканабиноидната система е разпространена в ЦНС. Таргети за лечение с канабиноиди са неврологични заболявания - Паркинсонова болест, множествена склероза и др. Те притежават протективен ефект върху мозъка, редуцирайки невроналната смърт при увреждания, в това число токсичната свръхвъзбуда от глутамат, чрез потискане отделянето му при оксидативен стрес, генериран от ROS, вазоконстрикция и др. СВ1-агонистите имат протективен ефект при болестни състояния; антагонистите намаляват този ефект. В достъпната литература не намерихме данни за взаимодействие на канабиноидната система с опиоидергичната върху болковата перцепция, за промените в тоталните нива на маркера на оксидативния стрес- глутатионпероксидазата при модел на БП. Тези задачи бяха изучени. Получените резултати показаха, че анандамидът и AM251 повлияха болковата перцепция при интактни и експериментални животни с БП, като подобриха болковата чувствителност при последните. Налоксонът при животни с експериментална БП промени достоверно болковата перцепция в сравнение с контролите. Въведен с AM251 увеличи болковата чувствителност. Анандамидът и AM251 потиснаха стойностите на оксидативния стрес до контролните; понижиха нивата на окисления и редуциран глутатион, сравнени с пълховете с БП. Следователно, канабиноидната система подобрява нарушената болкова чувствителност и взаимодейства с опиоидергичната; намалява оксидативния стрес и нивата на окисления и редуциран глутатион при експериментална БП. Получените резултати подкрепиха хипотезата ни, че канабиноидите модулират болковата перцепция при Паркинсонова болест.

Научни публикации и прояви: Няма приложения

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

Договор 63/2011 Използване на моторни евокирани потенциали с цел картиране на първичната моторна кора – характеристики и специфичност**Водещ изследовател:** Проф. Д-р Марин Белев Маринов, дмн**Членове на изследователския екип:**

- Д-р Красимир Минкин, дм, Катедра по неврохирургия
- Д-р Калоян Габровски, докторант, Катедра по Неврохирургия
- Д-р Росица Танова, Катедра по Анестезиология и интензивно лечение

Базова организация: МУ-София, МФ, Катедра по неврохирургия, УМБАЛ „Свети Иван Рилски”, Клиника по Неврохирургия, бул. Акад. Иван Гешов 15, София 1431**РЕЗУЛТАТИ:**

Методът на картиране на моторната мозъчна кора с помощта на монополярна електрическа стимулация и моторни евокирани потенциали (МЕП) е нов за българската неврохирургична практика. Бяха включени 34 пациента лекувани хирургично в Клиниката по Неврохирургия, в периода август 2011 – юли 2012г. При всички болни имаше хирургично експонирана поне една моторна корова област. Успешно картиране на първичната моторна кора (М-I) бе възможно във всички случаи, като МЕП показаха значителна интерпациентна вариабилност по отношение на латентност на отговора, продължителност на потенциалите и амплитуда. МЕП от М-I показаха стриктна соматотопичност и специфичност по отношение на активираните мускули при стимулация на различните части на моторния хомункулус. Изненадващо в сравнение с подобни серии в литературата, които имат значителен брой отговори извън М-I, бяха отчетени само 2 случая с генериране на МЕП извън М-I. И при двата моторните отговори бяха предизвикани от стимулация на премоторната кора в областта на pars opercularis на долната фронтална гънка. Тази област предизвика специфична активация на мускулите на езика и ларинкса с латентност по-голяма (средно с 11.2 мсек) от съответните отговори от М-I. Разликата в латентността на тези отговори бе по-голяма от обичайната вътрепациентна вариабилност на МЕП (3.3 ± 3.7). Тези потенциали показаха специфичност по отношение на генериращата ги област – фониращата част на областта на Брока.

Научни публикации и прояви:

- Габровски К, Минкин К, Танова Р и др. Картиране на пирамидния път при глиоми с помощта на монополярна електрическа стимулация – колко близо сме всъщност?. XXI Национална конференция по неврохирургия. Варна. 25-28.10.2012. стр. 53.
- Минкин К, Габровски К, Найденов Е и др. Резекция на глиоми в gyrus precentralis – техника и резултати. XXI Национална конференция по неврохирургия. Варна. 25-28.10.2012. стр. 32-33
- Минкин К, Димова П, Габровски К и др. Пациенти с фармакорезистентна епилепсия и нормален ЯМР – предхирургична подготовка и хирургично лечение. XXI Национална конференция по неврохирургия. Варна. 25-28.10.2012. стр. 42,43
- Minkin K, Gabrovski K, Tanova R, et al. Gliomas grade II – intraoperative mapping and monitoring techniques for optimal extent of resection. 7-th Black Sea Neurosurgical Congress, Pravets, 17-20.11.2011. pp 28

- Gabrovski K, Minkin K, Marinov M, et. al. Mapping and continuous monitoring of the primary motor cortex and corticospinal pathways with motor evoked potentials. 7-th Black Sea Neurosurgical Congress, Pravets, 17-20.11.2011. pp70,71

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

Договор 64/2011 Ранна диагностика на когнитивните нарушения и деменция при есенциален тремор

Водещ изследовател: проф. д-р Лъчезар Динчов Трайков д.м.н.

Членове на изследователския екип:

- Доц. Олга Григорова, дм
- Доц. Маргарита Райчева, дп
- Д-р Александър Шмаров, дм
- Д-р Шима Мехрабиан, дм
- Д-р Мария Петрова, дм
- Д-р Радка Павлова
- Д-р Силвия Скелина

Базова организация: МУ-София, МФ, Катедра по неврология, Клиника по Неврология, МБАЛ «Александровска», бул. Г. Софийски 1, 1431 София, e-mail: dr.mpetrova@yahoo.com

РЕЗУЛТАТИ:

През последните години значително нараства разпознаването на немоторните манифестации в това число и когнитивни нарушения като черта на ЕТ. Прави впечатление, обаче че точния модел на тези когнитивни нарушения при недементни пациенти с ЕТ особено в стадий на леко когнитивно нарушение е ненапълно изяснен, като данните са твърде противоречиви. Обект на настоящото проучване е определяне на специфичния когнитивен профил на недементни пациенти с ЕТ, както и различията в клиничния и невропсихологичен профил между ЕТ пациенти с и без леко когнитивно нарушение (ЕТ-ЛКН) с оглед установяването на най-ранните маркери за развитието на когнитивни нарушения в тази популация. Резултатите от настоящото проучване показват, че в сравнение с когнитивно интактните ЕТ пациенти ЕТ-ЛКН пациентите показват изразени дефицити в някои тестове измерващи различни аспекти на внимание/екзекутивни функции (digit span forward and backward, Trail Making Test B-A, MCST), епизодична памет (свободно припомняне на FCSRT) и реч (литерална и семантична вербална флуентност, BNT). Прави впечатление, обаче че липсата на значими различия между ЕТ пациентите с и без ЛКН в тестовете за зрително-пространствени и конструктивни умения, както и във възраст, образователен ценз и тежест на тремора. В заключение, обширни дефицити във внимание/екзекутивни функции, реч и извличане от епизодична памет са най-изразените черти в профила на лекото когнитивно нарушение при ЕТ пациентите. По-голям брой проспективни проучвания са необходими с оглед разбиране на лонгитудиналния ход на тези най-ранни когнитивни промени при ЕТ и определяне кои от тях са предшественик за развитие на деменция.

Научни публикации и прояви:

- Petrova M, Raycheva M, Zhelev Y, Traykov L. Cognitive profile of nondemented patients with parkinson's disease and essential tremor. The 8th International Congress on Mental Dysfunction & Other Non-Motor Features in Parkinson's Disease & Related Disorders, MDPD 2012, Berlin, Germany, May 3-6 2012 (Oral Presentation)
- Petrova M, Raycheva M, Zhelev Y, Grigorova O, Traykov L. "Mild cognitive impairment in essential tremor", the 16th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders, Dublin, Ireland, June 17–21, 2012 (Guided Poster Tour Presentation)

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

Договор 57 /2011 Роля на мелатонина, пролактина и мелатониновия рецептор 1б за патогенезата и клиничната картина на системния лупус еритематозус

Водещ изследовател: Проф. Златимир Господинов Коларов, дмн

Членове на изследователския екип:

- Проф. Рашо Рашков, дмн
- Доц. Алексей Савов, дб, СБАЛАГ „Майчин дом” Национална Генетична Лаборатория
- Добромир Танев
- Гл. Ас. Ралица Робева, дм, УСБАЛЕ “Акад. Ив. Пенчев”

Базова организация: МУ-София, МФ, Катедра по вътрешни болести; УМБАЛ „Св. Иван Рилски”, Клиника по ревматология, ул. "Акад. Иван Гешов" 15, София, 1431

РЕЗУЛТАТИ:

Невроендокринно-имунната система има съществено значение за възникването на автоимунните заболявания, както и в частност за развитието на системен лупус еритематозус (СЛЕ). Въпреки това, ролята на мелатонина и пролактина при това заболяване е слабо проучена. До момента в света няма публикувани данни за влиянието на полиморфизма на мелатониновия рецептор 1В (MTNR1B) върху СЛЕ. Затова нашето проучване си постави за цел да изясни ролята на мелатонина, пролактина и полиморфизмите на MTNR1B при лупус.

Хормоналната секреция беше изследвана при 157 жени - 111 болни със СЛЕ и 46 здрави контроли. За изследване на полиморфизмите на MTNR1B бяха генотипирани 207 жени (100 здрави жени и 107 пациентки). Резултати показаха, че нивата на серумния мелатонин са значително по-ниски при болните с лупус, отколкото при здравите контроли, докато обратно, концентрациите на серумния пролактин са значително по-високи. Нивата на мелатонина бяха значимо свързани с индекса на активност на заболяването, докато серумният пролактин не оказваше влияние върху индекса SLEDAI. Полиморфизмите на MTNR1B бяха свързани с възрастта на изява на системния лупус, с някои имунологични отклонения, както и със склонността към развитие на левкопения. В заключение, резултатите от настоящото проучване показаха значима връзка между мелатониновата секреция, полиморфизмите на мелатониновия рецептор 1В и системния лупус.

Научни публикации и прояви:

- Танев Д, Робева Р, Куманов Ф, Рашков Р, Коларов Зл. Systemic lupus erythematosus и пролактин. Ревматология 2013.
- Robeva R, Tanev D, Kirilov G, Stoycheva M, Tomova A, Kumanov Ph, Rashkov R, Kolarov Zl. Decreased daily melatonin levels in women with systemic lupus erythematosus – a short report. Balkan Medical Journal 2012.
- Танев Д, Робева Р, Кирилов Г, Стойчева М, Томова А, Куманов Ф, Рашков Р, Коларов Зл. Секреция на мелатонин и пролактин при жени със системен лупус еритематозус. Научна конференция по ревматология (XII кръгли маси). 20-23. 09. 2012. Мелиа Гранд Ермитаж Златни пясъци, Варна.
- Andonova S, Robeva R, Tanev D, Decheva V, Savov A, Tomova A, Kumanov Ph, Rashkov R, Kolarov Z. MTNR1B polymorphism rs10830962 influences the reproductive outcomes in women with systemic lupus erythematosus. The European Human Genetics Conference 2013; Paris, France, June 8-11, 2013.
- Robeva R, Andonova S, Tanev D, Decheva V, Savov A, Kumanov Ph, Rashkov R, Kolarov Z. MTNR1B polymorphism rs10830962 in healthy women and patients with SLE. The European Human Genetics Conference 2013; Paris, France, June 8-11, 2013.

Към момента резултатите не са оценени от СМН.

Договор 53/2011 Нови биомаркери при имуномедиирани болести на червата

Водещ изследовател: Доц. д-р Доброслав Станимиров Кюркчиев, дм

Членове на изследователския екип:

- Проф. д-р Искра Алтънкова, дмн
- Доц. д-р Зоя Спасова, дм
- Д-р Екатерина Тодорова, дм
- Д-р Емилия Панталеева, дм, Клиника по детска гастроентерология
- Доц. д-р Христо Желев, дм, Клиника по детска гастроентерология
- Д-р Райна Шентова, Клиника по детска гастроентерология
- Д-р Цветелина Младенова

Базова организация: МУ-София, МФ, Катедра по клинична лаборатория и имунология, УМБАЛ „Св. Иван Рилски“, Медикодиагностична лаборатория по клинична лаборатория и имунология, бул. „Акад. Иван Гешов“ 15, София 1431, e-mail: cvetelina.mladenova@abv.bg

РЕЗУЛТАТИ:

Изследвахме материали от 180 лица – 143 пациента с имуномедиирани чревни заболявания (болест на Крон - БК, улцерозен колит - УК, целиакия - Це и други) и 37 лица без гастроинтестинални болести (от които 25 здрави и 12 с други заболявания). Серумът на лицата бе изследван за антитела срещу деамидирани глиадинови пептиди (anti-DGP), антитела срещу *Saccharomyces cerevisiae* (ASCA), а фекалните проби - за наличие на фекален калпротектин (по три метода) - ФК и фекален лактоферин - ФЛ. Anti-DGP положителни бяха 100% от пациентите с Це, и при нито един пациент с БК или УК. ASCA положителни бяха 14,8% от пациентите с БК

и 25,9% - с УК. ФК беше позитивен при 83% от пациентите с УК, 87% с БК и 37,5% с Це. ФЛ беше позитивен при 52% от пациентите с УК и 54% с БК. Установихме, че тези нови имунологични маркери са обещаващи в диагностиката на имуномедианите заболявания на червата – anti-DGP са високо специфични за Це, ASCA не са много чувствителни, но са специфични и разграничаващи за поставяне на диагноза хронични възпалителни чревни заболявания. ФК и ФЛ са типични за неутрофилно чревно възпаление и са положителни при голям процент от пациентите с УК и БК, като ФК е по-специфичен за двете заболявания, отколкото ЛФ.

Научни публикации и прояви:

- Младенова ЦВ, Кюркчиев ДС, Спасова ЗА, и сътр. Нови клинично значими маркери при имуномедианите заболявания на червата. Български медицински журнал. 2011;V(3):11-15.
- Кюркчиев ДС, Младенова, ЦВ, Панова Д, и сътр. Антитела срещу *Saccharomyces cerevisiae* (ASCA) при пациенти с болест на Крон и хроничен улцерозен колит. Българска хепатогастроентерология 2012, кн. 1, год. XIV, 21-24
- Mladenova TV, Shentova R, Kuyrkchiev DS et al. Fecal calprotectin – a novel marker for inflammation in chronic bowel disease. International congress of medical science for students and young doctors. Medical University – Sofia, UHAT St. Ekaterina. 3-5.05.2012, p. 150.
- Mladenova TV, Shentova R, Kyurkchiev DS et al. Evaluation of calprotectin in feces by one step card test and two enzyme immunoassays. Autoimmunity 2012 Congress, Granada, Spain, 9-13.05.2012, p.
- Младенова ЦВ, Михайлова С, Спасова ЗА и сътр. Клиничен случай на пациент с общ вариабилен имунодефицит и гастроинтестинални изяви. Национална конференция по клинична имунология „Първични имунодефицити. ПИД и автоимунитет”. Цигов чарк, 8-9.06.2012, стр. 24.

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

Договор 42/2011 Инсулинова резистентност и риск от диабет при пациенти с обструктивна сънна апнея. Ефект от терапията с ViPAP

Водещ изследовател: Доц. д-р Даниела Стоичкова Петрова, дм

Членове на изследователския екип:

- Чл.-кор.проф. д-р Ваньо Митев, дм, дбн
- Валентин Лозанов, химик
- Гл. ас. д-р Аделина Цакова, Централна Клинична Лаборатория
- Ас. д-р Радостина Чернева
- Ас. д-р Радослав Билюков
- Ас. д-р Цанко Мондешки
- Ас. д-р Венцислава Пенчева
- Проф. д-р Огнян Георгиев, дм

Базова организация: МУ-София, МФ, Катедра по пропедевтика на вътрешните болести УМБАЛ “Александровска”, Клиника по пулмология, ул. Г. Софийски 1, София 1431

РЕЗУЛТАТИ:

Плазмените нива на резистина са по-високи при пациенти с ОСА и диабет ($6,12 \pm 5,93 \text{ ng/ml}$), в сравнение с тези с нарушен въглехидратен толеранс ($3,85 \pm 2,81 \text{ ng/ml}$, $p=0,021$) или нормален глюкозен метаболизъм и ОСА ($3,77 \pm 3,23$, $p=0,043$). Резистиновите нива не се различават съществено при пациентите с нарушен толеранс или нормогликемия ($p=0,954$). Резистиновите плазмени нива не корелират съществено с боди-мас индекса, имунореактивния инсулин, НОМА-I, HbA1C, апноично-хипопноичния или десатурационния индекс. Не се установява връзка между резистина и биомаркерите за оксидативен стрес и инсулинова резистентност при пациенти с ОСА и $\text{BMI} > 40$. Свободните мастни киселини ($0,232 > 0,177 \text{ mmol/l}$, $p=0,037$) са по-високи при диабетици в сравнение с пациентите с нормогликемия. HbA1C ($6,4 > 5,6$ $p=0,003$) е по-висок при диабетици в сравнение с пациентите с нормален глюкозен метаболизъм. Имунореактивният инсулин е по-висок при пациентите с нарушен толеранс, в сравнение с тези с диабет. ($31,06 > 18,92$, $p=0,006$). Неинвазивната вентилация засилва ефекта от фармакотерапията по отношение на гликемичния контрол.

Плазмените нива на резистина при пациентите с ОСА и $\text{BMI} > 40$ са независими от инсулиновата резистентност и не са свързани с параметрите, характеризиращи оксидативния стрес или тежестта на ОСА. Резистинът и имунореактивния инсулин могат да бъдат ползвани като диагностични маркери за разграничаването на пациенти с диабет от тези с нарушен толеранс в рамките на тази група. Резистинът и гликираният хемоглобин са чувствителни клинични маркери за разграничаването на пациентите с диабет от тези с нормогликемия при пациенти с ОСА и $\text{BMI} > 40$. Свободните мастни киселини и гликираният хемоглобин могат да бъдат ползвани за оценка на риска от развитие на дисгликемия при пациенти със запазен въглехидратен толеранс, ОСА и $\text{BMI} > 40$. Неинвазивната вентилация допълва фармакотерапевтичния гликемичен контрол.

Научни публикации и прояви:

- Cherneva R, Petrova D, Georgiev O, Mitev V et al. The role of resistin in insulin resistance in patients with OSA – submitted.
- Петрова Д, Чернева Р, Георгиев О и др. Клинични и биологични маркери за развитие на инсулинова резистентност при ОСА. Торакална Медицина.
- Cherneva R, Petrova D, Mitev V et al. Resistin as a marker of impaired glucose tolerance in OSA patients. (poster) Annual Congress of European Sleep Research Society, Versai, Paris, 4-8, September, 2012.
- Cherneva R, Petrova D, Mitev V et al. Clinical parameters and biomarkers for the early detection of impaired glucose tolerance in OSA patients, European Respiratory Society Congress, Vienna, 1-5 september, 2012.

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

Договор 49/2011 Обструктивна сънна апнея и сърдечно-съдов риск при пременопаузални жени – значение на затлъстяването, СПЯ и инсулиновата резистентност и ефектите от приложението на инсулинови очувствители

Водещ изследовател: Проф. Здравко Асенов Каменов, дмн

Членове на изследователския екип:

- Проф. д-р Огнян Георгиев, дм, КПВБ
- Ас. д-р Цанко Мондешки, КПВБ
- Ас. д-р Радослав Билюков, КПВБ
- Ас. д-р Антоанета Гатева
- Гл. ас. д-р Аделина Цакова, Централна клинична лаборатория

Базова организация: МУ-София, МФ, Катедра по вътрешни болести, УМБАЛ Александровска болница, Клиника по ендокринология и болести на обмяната, бул. Г.Софийски 1, София 1431

РЕЗУЛТАТИ:

В проучването бяха включени 103 жени - група 1 със затлъстяване без СПЯ (n=33), група 2 със СПЯ без затлъстяване (n=50) и група 3 със СПЯ и затлъстяване (n=20). Не се установиха разлики в нивата на фетуин А, МСР-1 и МРО между трите групи. При жените с хиперандрогенемия се установиха значимо по-високи стойности на МСР-1. По-високи нива на фетуин А бяха отчетени при пациентките с метаболитен синдром. Не се установиха разлики в нивата на МРО при пациентки със и без абдоминално затлъстяване или инсулинова резистентност, артериална хипертония, дислипидемия, менструални нарушения и метаболитен синдром. Установени бяха по-високи нива на АНІ при жените със затлъстяване (със или без СПЯ) в сравнение с жените със СПЯ без затлъстяване, а при пациентките със СПЯ без затлъстяване не бяха диагностицирани случаи с ОСА. Пациентките с и без ОСА се различаваха сигнификантно по наличието на абдоминално затлъстяване, метаболитен синдром и ИТМ, но не и по липидния профил, артериалното налягане, нивата на тестостерона, фетуин А, МСР-1 и МРО. Установи се намаление на телесното тегло след лечението с метформин. Статистически значимо намаление се отчете само по отношение на ИРИ на 0 мин в хода на ОГТТ и НОМА-индекса.

Научни публикации и прояви:

- Гатева А, Каменов З, Мондешки Ц, Билюков Р, Георгиев О. Синдром на поликистозните яйчници и обструктивна сънна апнея. Акушерство и гинекология 2012.

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

Договор 40/2011 Профилактика, диагностика и лечение на неонаталната остеопения

Водещ изследовател: Доц.д-р Боряна Петрова Слънчева, дм

Членове на изследователския екип:

- Ас. д-р-Станислава Хитрова–Николова
- Гл. ас. д-р Лилия Вакрилова, дм
- Гл. ас. д-р Анета Попиванова

- Д-р Йорданка Кръстева, Клинична лаборатория

Базова организация: МУ-София, МФ, Катедра по акушерство и гинекология, СБАЛАГ "Майчин дом", Клиника по неонатология, ул. "Здраве" № 2 гр.София 1431

РЕЗУЛТАТИ:

Остеопенията на недоносените е метаболитно костно заболяване при новородени с тегло < 1500 гр.и гестационна възраст ≤ 32 г.с. **Цел:** Профилактика ,диагностика и лечение на заболяването. **Материал и методи:**Изследвани са 32 майки и 39 недоносени деца през есенно-зимния период на 2011-2012г. Определени са нивата на витамин Д при раждането на майките и децата, и на осмата седмица при децата. През първите два месеца е мониториран костния метаболизъм (калций, фосфор и алкална фосфатаза през две седмици). Паратхормонът е изследван през втората и осмата седмица. Установена е позитивна корелация между майчините и детските нива на витамин Д при раждането и сигнификантно сезонно понижение през зимните месеци. Недостиг на вит.Д е регистриран при 62% от майките и 38,4% от недоносените. При децата с дефицит на вит.Д се установява хипофосфатемия /Р под 1,6ммол/л/ на втората седмица, корелираща с леко повишени нива на паратхормон. На 8 седмична възраст: силно повишен паратхормон; сигнификантно позитивна корелация витамин Д/фосфор / $r=0,353$ / и негативна витамин Д/парахормон / $r=-0,581$ /. Калцият и алкалната фосфатаза остават в норма. Дефицитът на витамин Д при жени родили ≤ 32 г.с. е основен фактор за дефицит при децата. Паратхормонът, витамин Д, серумния фосфор на осмата седмица са индикатори за остеопения. Показани са профилактика на бременните жени с дефицит на витамин Д и ранен внос на 25-ОН Д 3 при недоносените. От втората седмица при остеопения- перорален прием на фосфор, витамин Д 3-1320UL/дн. и корекция на дозите на 8 седмица.

Научни публикации и прояви:

- Хитрова Ст, Слънчева Б, Попиванова А и др.: Остеопения при деца с ниско и екстремно ниско тегло-профилактика,Втори национален конгрес по неонатология с международно участие гр.Пловдив 13-15.10.2011г.стр.53
- Nitrova S, Popivanova A, Vakrilova L et al. Vitamin D levels in maternal-VLBW infants pairs XXIII European Congress of Perinatal Medicine,France,Paris 13-16 june,2012 Wab1914393 page 14
- Ст Хитрова, Слънчева Б, Николов А и др.: Нива на витамин Д при майки и техните новородени с ниско и екстремно ниско тегло .Под печат в списание Акушерство и гинекология бр.7/2012г.
- Хитрова Ст, Слънчева Б, Попиванова А и др.: Остеопения при деца с ниско и екстремно ниско тегло-профилактика,диагностика и лечение.Под печат в списание Акушерство и гинекология бр.7/2012год.

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

Договор 50/2011 Значение на фекалния калпротектин като неинвазивен маркер на чревното възпаление при деца и юноши до 18 години. Съпоставка между класическия ELISA метод и новите “бързи тестове” за изследване на калпротектин

Водещ изследовател: Доц. д-р Христо Желев Желев, доктор по медицина

Членове на изследователския екип:

- Гл. ас. д-р Емилия Пантелеева, дм
- Гл. ас. д-р Пенка Янева
- Ас. д-р Мила Байчева
- Д-р Райна Шентова, докторант

Базова организация: МУ-София, МФ, Катедра по педиатрия; Специализирана болница за активно лечение по детски болести, Клиника по детска гастроентерология, бул. “Академик Иван Гешов” №11, София 1612

РЕЗУЛТАТИ:

В проучването са включени 54 пациенти: 24 деца с възпалителни чревни заболявания (ВЧЗ) – болест на Крон или улцерозен колит; 15 деца с други видове неинфекциозни чревни заболявания и контролна група, включваща 2 деца с функционални чревни нарушения и 13 здрави деца. Фекалният калпротектин (ФК) е изследван чрез ELISA метод и с помощта на бърз тест Quantum Blue[®]. Средната концентрация на ФК при всички пациенти с възпаление на чревната мукоза е сигнификантно по-висока, отколкото средната концентрация при пациентите с функционални чревни нарушения и здравите контроли ($p < 0,01$). Няма разлика в концентрацията на ФК при пациентите с функционални чревни заболявания и здравите контроли. Пациентът с ВЧЗ, с претърпяна наскоро резекция на засегнатия участък, демонстрира стойности подобни на контролната група. Средната концентрация на ФК при пациентите с ВЧЗ е сигнификантно по-висока спрямо пациентите с други, неинфекциозни чревни заболявания ($p < 0,01$) и контролната група ($p < 0,01$). Нивата на ФК, получени с Quantum Blue[®] корелират добре с резултатите, получени с ELISA ($r = 0,74$, $p < 0,01$). ФК е високочувствителен, но неспецифичен за конкретно заболяване маркер на чревното възпаление. Концентрацията на ФК може да бъде полезен, неинвазивен скринингов тест при деца, при които се подозира наличие на ВЧЗ. Бързият тест Quantum Blue[®] е метод на избор за бързо и достоверно определяне на нивото на фекалния калпротектин.

Научни публикации и прояви: Няма приложения

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

Договор 55/2011 Зависимост между някои показатели на костния метаболизъм и метаболитния контрол на тип 1 диабет в детско-юношеската възраст

Водещ изследовател: Доц. д-р Мая Минчева Константинова, дм

Членове на изследователския екип:

- Д-р Радка Христова, дм
- Д-р Маргарита Аршинкова, дм

- Доц. Калинка Коприварова, дм, КЦ “Детско здраве“
- Д-р Олга Славчева, докторант
- Проф. Георги Кирилов, дмн, СБАЛЕНГ „Акад. Иван Пенчев“
- Н.с. I ст д-р Юлия Стайкова
- Деян Проданов, технически сътрудник, Nettera ООД

Базова организация: МУ-София, МФ, Катедра по педиатрия, СБАЛДБ, Клиника по ендокринология, диабет и генетика, бул. Акад. Ив. Гешов 11, София 1606

РЕЗУЛТАТИ:

Цел: Да се определи нивото на показатели на костния обмен (бета крослапс и костна фракция на АФ) и IGF-1 при деца със тип 1 ЗД, както и да се потърси връзка между изследваните показатели и нивото на HbA1c и/или продължителността на диабета. Материали и методи: Проучване сред 53 деца и юноши с тип 1 ЗД (29 момчета) на възраст $11,38 \pm 4,03$ г. със средна продължителност на диабета 6,31 г. (от 0 до 16 г.) и 24 контроли на средна възраст $5,27 \pm 4,97$ г. Пациентите се разделиха на групи според HbA1c: <9% задоволителен контрол (n=18) и $\geq 9\%$ незадоволителен контрол (n=35) и на според еволюцията на диабета: новооткрит; < 5год; 5-10 год; >10год. За първи път в България е направено подобно проучване сред деца с тип 1 ЗД. Бета крос лапс и IGF-1 не показаха значими различия в зависимост от наличието или продължителността на тип 1 ЗД, което е в унисон с подобни проучвания. Установи се, че продължителността на заболяването влияе върху процеса на костно формиране. Наблюдавана бе сигнификатна разлика в нивата на костната АФ между подгрупите според давността на диабета. Метаболитният контрол има значение за процеса на костно формиране при децата с диабет само при мъжкия пол, което би могло да се обясни с влиянието на други фактори участващи в костната обмяна.

Научни публикации и прояви:

- Slavcheva O, Konstantinova M et al. Bone Turnover Markers in Children and Adolescents with type 1 diabetes mellitus. 38th ISPAD Annual Meeting, Istanbul, Turkey 10-13th October 2012, P-323-073.

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

Договор 58/2011 Изясняване на цитокиновия профил в хода на хроничната HBV инфекция и промяната му преди и по време на противовирусното лечение с интерферон и нуклеозидни аналози, с оглед търсене на възможности за съкратяване продължителността на лечение

Водещ изследовател: Проф. Красимир Антонов Антонов, дмн

Членове на изследователския екип:

- Проф. Людмила Владимирова, дмн
- Доц. Анета Иванова, дм
- Д-р Нина Николова, редовен докторант

Базова организация: МУ-София, МФ, Катедра по Вътрешни болести, УМБАЛ „Св. Иван Рилски”, Клиника по гастроентерология, Лаборатория по порфирии и молекулярна диагностика на вирусни хепатити, бул. „Акад. Иван Гешов” 15, София 1431

РЕЗУЛТАТИ:

Целта на проекта е изясняване на цитокиновия профил, в частност ролята на IL-10, в хода на хроничната HBV инфекция, както и промяната му по време на стандартно противовирусното лечение. Проследихме тридесет и двама пациенти с хронична HBV инфекция (7 жени, 25 мъже), средна възраст 42 години (24-62), провеждащи стандартна противовирусна терапия (Peg-IFN Alfa-2a или нуклеот(з)идни аналози). При HBeAg/-/ отр. пациенти изходните стойности на IL-10 са по-високи, в сравнение с тези при HBeAg/+ поз. По-тежка чернодробна болест (напреднала фиброза) се свързва с по-високи изходни стойности на IL-10. Съществува връзка между цитолитичната активност на болестта и изходните нива на IL-10, която е най-значима при HBeAg /-/ отр. пациенти. При тях се установи по-изразената цитолитична активност, спрямо HBeAg/+ поз. В хода на лечение (Peg-IFN Alfa-2a или нуклеот(з)идни аналози) корелация между ALAT и IL-10 се запазва само при лечение с NUC, вероятно поради потискане вирусното размножаване, без промяна в локалния имунитет. При интерфероновото лечение корелацията в хода на лечение изчезва, вероятно поради намеса на имунни механизми (потиснатото образуване на IL-10 в присъствието на IL-12).

Научни публикации и прояви: Няма приложени

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

Договор 54/2011 Първични саркоми и саркоматоидни карциноми на белия дроб – имунохистохимични проучвания на оперативен материал

Водещ изследовател: Доц. д-р Емил Йосифов Аструков, дм

Членове на изследователския екип:

- Доц. д-р Янина Славова, дм
- Проф. д-р Данаил Петров, дмн
- Гл.ас. д-р Владимир Станоев

Базова организация: МУ-София, МФ, Клиничен център по белодробни болести, УСБАЛ по Белодробни Болести „Св. София”, Клиника по Гръдна хирургия, бул. Акад. Ив. Евст. Гешов 19, София 1431

РЕЗУЛТАТИ:

Изследването включи 59 редки белодробни тумора – 18 първичен белодробен сарком (ПБС) и 39 саркоматоидни карциноми (СК). От изследваните клинични показатели установихме, че: 1)пациентите с (ПБС) са с 10 години по-млади от пациентите със СК ($p=.024$);2)ПБС са по-често при жени, СК са по-често при мъже ($p=.001$); 3) Периферно локализираните тумори се срещат 1.5 пъти по-често. Установихме средните честоти на срещане на различните компоненти на плеоморфния карцином– в 42% плоскоклетъчна карциномна компонента, в 34% аденокарциномна, в 10% смесената, в 2.6% едроклетъчна, в 71%

гигантоклетъчна компонента, в 92% вретеновидноклетъчна. В 10.5% туморите са съставени изцяло от вретеновидноклетъчна и гигантоклетъчна компонента. Туморите са със средна големина 6см, като тези над 3см са 4.5 пъти повече. Метастази в лимфните възли се установяват в 17.6% от ПБС и в 34.2% от СК. ПБС са по равно в ранен (I&II) и в напреднал (III&IV) стадий, докато СК по-често са в ранен стадий. Cytokeratin се експресира фокално при 50% от ПБС, докато при СК позитивни са 98% от туморите със средна експресия в 90% от туморните клетки – доказва епителоидния произход на клетките и се свързва с метастази в лимфни възли ($p<0.05$) Експресия на Desmin се установи в 10% от случаите, в средно 37.5% от туморните клетки - статистически значимо по-нисък брой експресиращи клетки при СК в сравнение със ПБС ($p<0.05$) и по-голям брой експресиращи клетки при напреднал стадий ($p<0.05$). Експресия на маркера CD15 наблюдавахме в 61% от СК и в нито един случай на ПБС ($p<0.01$). Средно 30% от клетките го експресират. Статистически значимо по-голям процент от клетки експресират маркера при наличие на метастази в лимфните възли.

Научни публикации и прояви:

- Юрукова В, Иванов С, Славова Я и др.: Белодробен епителоиден хемангиоендотелиом като причина за синдром на средния дял. Торакална медицина, 2009, 2(1): 40-43.
- Slavova Y, Mihova A, Dikov T et al. Primary malignant peripheral nerve sheath tumor of the lung. 19th European Respiratory Society Annual congress 2009, Vienna, Austria, 12-16 September 2009. Eur Respir J, 2009; 34, supp 53: 386-386.
- Youroukova V, Ivanov S, Petrov D et al. Pulmonary epithelioid haemangioendothelioma a cause for syndrome of middle lobe. 19th ERS Annual congress 2009, Vienna, Austria, 12-16 September 2009. Eur Respir J, 2009; 34, supp 53: 485-485.

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

Договор 44/2011 Молекулярно-цитогенетични и молекулярно-биологични промени при хронична миелогенна левкемия в хронична фаза и фаза на акселерация

Водещ изследовател: Доц. д-р Евгений Александров Хаджиев, дм

Членове на изследователския екип:

- Доц. д-р Любомир Митев, Катедра по клинична лаборатория и имунология, ВМА
- Ас. д-р Теменужка Бонева, Катедра по клинична лаборатория и имунология, ВМА
- Гл.ас. д-р Милена Велизарова, дм, Катедра по клинична лаборатория и клинична имунология, УМБАЛ "Александровска"
- Вергиния Узунова, биолог, Катедра по клинична лаборатория и имунология, ВМА
- Доц. д-р Юлиян Райнов, дм, Клиника по хематология и онкология, ВМА
- Доц. д-р Иван Гигов, дм, Клиника по хематология и онкология, ВМА

Базова организация: МУ-София, МФ, Катедра по вътрешни болести, УМБАЛ „Александровска“, Клиника по хематология, ул. Г. Софийски 1, София 1431

РЕЗУЛТАТИ:

След проведенят конвенционален цитогенетичен анализ, $t(9;22)(q34;q11)$ бе установена в 5 от случаите (56%), като при всички тези пациенти *bcr/abl* фузионен ген бе доказан с FISH с клоналност 100%. Трима от пациентите бяха в цитогенетична ремисия с нормален кариотип, но с FISH при двама бяха регистрирани *bcr/abl* фузионни сигнали с клоналност- от 2% до 24%. При 5 пациенти бяха установени различни нарушения на тумор супресорните гени ATM, p16 и p53. Най-често бяха засегнати ATM и p16. ATM бе делетиран при 5 от 9 (56%) случая, предимно като моноалелна загуба на гена. В един от пациентите бе наблюдавана частична делеция и при един едновременно моно- и биалелна делеция. P16 бе делетиран при два случая: при един бе наблюдавана моноалелна загуба на гена и при един моно- и биалелна делеция. P53 бе делетиран само при един случай. При пациент N7 от табл. 2 бе регистриран допълнителен флуоресцентен сигнал (3G), което предполага наличие на дублициране или аплифициране на генетичен материал в хромозома 17p. Установените цитогенетични нарушения присъстваха в миноритетни клонове (2% - 9%). Най-тежки промени бяха наблюдавани при пациент №5. При него бяха открити клонове както с моно, така и с биалелна загуба на ATM и p16, както и вариант на Филадельфийската хромозома – $t(21;22)(q12;q11)$.

Научни публикации и прояви:

- Велизарова М, Митев Л, Бонева Т, Хаджиев Е. Молекулярно-цитогенетични промени в еволюцията на хроничната миелогенна левкемия. Български медицински журнал (приета за печат).
- Велизарова М, Митев Л, Бонева Т, Хаджиев Е. Молекулярен спектър на генетичните промени при хронична миелогенна левкемия в стадий на трансформация. Доклад, VIII национална конференция по клинична лаборатория с международно участие, Боровец, 27-29 септември, 2012.
- Митев Л, Велизарова И, Бонева Н, Гигов И, Райнов Ю, Хаджиев Е. Цитогенетични промени на ATM, p16 и p53 при хронична миелогенна левкемия в хронична фаза и фаза на акселерация. Клин. Трансф. Хематология, 2011, 67 (1-2):76-78.

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

Договор 15/2011 Ролята на неинвазивната вентилация (ViPAP/CPAP) в лечението на сърдечната недостатъчност при пациенти с обструктивна сънна апнея

Водещ изследовател: Чл.-кор. проф. д-р Ваньо Иванов Митев, дбн

Членове на изследователския екип:

- Валентин Лозанов, химик
- Гл. ас. д-р Аделина Цакова, Централна Клинична лаборатория
- Ас. д-р Радостина Чернева, КПВБ, Клиника по пулмология
- Ас. д-р Радослав Билюков, КПВБ, Клиника по пулмология
- Ас. д-р Цанко Мондешки, КПВБ, Клиника по пулмология
- Ас. д-р Венцислава Пенчева, КПВБ, Клиника по пулмология
- Ас. д-р Емил Манов, КПВБ, Клиника по кардиология

- Проф. д-р Огнян Георгиев, дм, КПВБ, Клиника по пулмология
- Доц. д-р. Даниела Петрова, дм, КПВБ, Клиника по пулмология

Базова организация: МУ-София, МФ, Катедра по химия и биохимия, Лаборатория по анализ и синтез на биоактивни вещества, ул.Здраве 2, София 1431

РЕЗУЛТАТИ:

Уринната концентрация на 8-изопростаните и плазмените нива на резистина (6,92ng/ml vs 2,78ng/ml) са значимо по-високи при пациентите с лека систолна дисфункция в сравнение с контролната група пациенти със запазена фракция на изтласкване. Нито плазмените нива на резистина, нито концентрацията на изопростаните корелира с обезитета, БМИ, НОМА-I, или тежестта на ОСА. В резултат на терапията с ViPAP след тримесечния период на проследяване плазмената концентрация на резистина намалява значимо - (8,53 vs 4,16ng/ml, p=0,012). Същото е налице и с нивата на изопростаните - (8,53 vs 4,16ng/ml, p=0,011). Качеството на живот, оценено по Минесота и физическия капацитет се подобряват, намалява дневната сънливост.

Заклучение: Уринните изопростанати и плазмените нива на резистина са независими от инсулиновата резистентност и тежестта на ОСА. Те могат да служат като маркери за ранно миокардно засягане, както и да подпомогнат мониторирането на ефекта от ViPAP терапията. Значението им като скринингови маркери за сърдечно увреждане, както и ролята им като рискови фактори трябва да бъде по-обстойно изучена.

Научни публикации и прояви:

- Cherneva R, Georgiev O, Petrova D, Mondeshki Ts, Ruseva S, Cakova A, Mitev V. Resistin - the link between adipose tissue dysfunction and insulin resistance in patients with obstructive sleep apnea. J Diab Metabol Dis 2013, 12:1-10.
- Чернева Р, Билюков Р, Мондешки Ц и др. Адипоцитокени и сърдечно ремоделиране. Ролята на резистина при пациенти с ОСА – Българска Кардиология – предадено за печат.
- Cherneva R, Cakova A, Mitev V et al. The role of ViPAP ventilation on NT-pro-BNP, isoprostanes and free fatty acids in heart failure patients with OSA. Annual Congress of European Sleep Research Society Versai, Paris, 4-8, September, 2012
- Cherneva R, Cakova A, Mitev V et al. Resistin as a marker of impaired glucose tolerance in OSA patients. Annual Congress of European Sleep Research Society, Versai, Paris, 4-8, September, 2012.
- Cherneva R, Cakova A, Mitev V et al. Clinical parameters and biomarkers for the early detection of impaired glucose tolerance in OSA patients, European Respiratory Society Congress, Vienna, 1-5 September, 2012.

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

Договор 18/2011 Ранни когнитивни нарушения при пациенти с артериална хипертония

Водещ изследовател: Доц. Кирил Любенов Найденов, дх

Членове на изследователския екип:

- д-р Теодора Янева-Сиракова, Клиника по кардиология

- чл. кор. проф. д-р Ваньо Митев, дм, дбн
- проф. д-р Лъчезар Трайков, дмн, Клиника по неврология
- проф. д-р Румяна Търновска-Къдрева, дм, Клиника по кардиология
- проф. д-р Иво Кременски, дмн, Национална генетична лаборатория,
- Доц. д-р Радка Кънева, дм
- Рени Цвеова

Базова организация: МУ-София, МФ, Катедра по медицинска химия и биохимия, ул. Здраве 2
РЕЗУЛТАТИ:

От изследваната група от 108 пациенти с артериална хипертония, които провеждат лечение в продължение на проследяването, 17 са носители на алел на ApoE, свързан с повишен риск от развитие на болест на Алцхаймер. При сравняване на носителите на Apo E4 и останалите не беше открита значима разлика както в средните стойности на артериалното налягане, така и в средните стойности на невропсихологичните тестове. Следователно в ежедневната практика други фактори или съвкупност от тях могат да имат водещо значение. От друга страна установихме, че пациентите с неоптимално контролирано артериално налягане са с клинични данни за минимални когнитивни нарушения (КН). Рискови са както високите стойности, така и много ниските стойности на фона на провежданото лечение. Получените резултати показват, че съдовите рискови фактори и най-вече артериалната хипертония, са с решаващо значение за развитието на КН, а наличието на генетична предиспозиция е предпоставка за по-бързото им влошаване. Провеждането на генетичен скрининг при търсенето на ранни КН не е оправдано в ежедневната практика. Откриването на съдовите рискови фактори стои в основата на скрининга за минимални КН. Влошаването на когнитивните функции извън допустимото за съответната възраст и въпреки провежданото лечение на съдовите рискови фактори показва необходимостта от по-стриктен контрол и ранно целенасочено търсене във фаза на обратимост.

Научни публикации и прояви:

- Янева-Сиракова Т, Търновска-Къдрева Р, Трайков Л. Артериална хипертония. Когнитивни нарушения. Българска неврология. 2011; **3**: 143-6.
- Янева-Сиракова Т, Търновска-Къдрева Р, Трайков Л. Когнитивни нарушения при пациенти с артериална хипертония с неоптимален контрол. Българска неврология. 2012; **1**: 34-9.
- Yaneva-Sirakova T, Tarnovska-Kadreva R, Traykov L. Early cognitive impairment sex difference in treated hypertensive patients. Alzheimer's Association international Conference. Paris, France. 16-21. July. 2011. P3-333, S620

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

Договор 52/2011 Централно аортно налягане и ранни когнитивни нарушения при пациенти с артериална хипертония

Водещ изследовател: проф. д-р Румяна Събчева Търновска-Къдрева, дм

Членове на изследователския екип:

- Ас. Теодора Янева-Сиракова, докторант
- проф. д-р Лъчезар Трайков, дмн., Катедра по неврология

Базова организация: МУ-София, Клиника по кардиология. УМБАЛ „Александровска“, бул. Г. Софийски № 1, София 1431

РЕЗУЛТАТИ:

С оглед провеждане на ефективна ранна профилактика на когнитивните нарушения е важно проучване на степента на съответствие между достъпни, чувствителни и специфични методи за диагностика (невропсихологични тестове, различни начини на измерване на артериалното налягане) с високоспециализирани и по-трудно достъпни методи (КТ и централно аортно налягане). Всеки опит за откриване на такава връзка дава допълнително информация и очертава насоки за бъдещо развитие. Съществува обратна корелационна зависимост ($r=-0,283$, $p=0,017$ за МоСА и $r=-0,241$, $p=0,044$ за MMSE) между централното аортно пулсово налягане и резултатите от невропсихологичните тестове. Пациентите с когнитивни нарушения са със значимо ($p=0,016$) по-високи стойности на централното пулсово налягане. Въпреки че връзката централно аортно налягане – компютър-томографска находка изглежда логична, безспорни доказателства за независимото ѝ от другите рискови фактори съществуване не са установени в настоящото изследване. Централното пулсово налягане е важен нов рисков фактор за развитие на когнитивни нарушения и усилията в насока изясняване на възможностите за повлияване трябва да продължат и в по-мощни проучвания.

Научни публикации и прояви:

- Янева-Сиракова Т, Търновска-Къдрева Р, Трайков Л. Значение на централното аортно налягане за дисфункцията на малките съдове и развитието на когнитивни нарушения. Българска неврология. 2012; 12(1): 21-6.
- Янева-Сиракова Т, Търновска-Къдрева Р, Трайков Л. Синдром на ранно съдово стареене. Сърдечно-съдови заболявания. 2012; 43: 37-45.
- Янева-Сиракова Т, Търновска-Къдрева Р, Трайков Л и др. Когнитивни нарушения и компютъртомографски находки при пациенти с артериална хипертония – предварителни резултати. Българска радиология. - под печат.
- Yaneva-Sirakova T, Tarnovska-Kadreva R, Traykov L. Central aortic pulse pressure as a risk factor for cognitive impairment. Bulgarian Journal of Cardiology 2013; 1 - in press (paper in English).
- Yaneva T, Tarnovska R, Traykov L. Blood pressure control and early cognitive impairment. Artery 2011. Paris, France 13-15 Oct.2011. Artery Research. 2011; 5(4): 180.
- Yaneva T, Tarnovska R, Traykov L. The role of pulse pressure for cognitive decline in hypertension. Artery 2011. Paris, France 13-15 Oct.2011. Artery Research. 2011; 5(4): 151.

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

Договор 59/2011 Откриване на мутации на HFE гена при пациенти с хронични чернодробни заболявания със съпътстващ синдром на желязно претоварване**Водещ изследовател:** проф. д-р Людмила Матева Владимирова, дмн**Членове на изследователския екип:**

- Доц. д-р Радка Кънева, Катедра по медицинска химия и биохимия, ЦММ
- Даниела Дачева, бакалавър, ЦММ
- Доц. д-р Анета Иванова, дм, Лаборатория по порфирии и молекулярна диагностика на черnodорбни заболявания
- Доц. Д-р Радиана Иванова-Боянова, дм, Лаборатория по клинична патология
- Д-р Соня Драгнева, докторант, Катедра по вътрешни болести

Базова организация: МФ, Катедра по вътрешни болести, УМБАЛ "Свети Иван Рилски" София ЕАД, Клиника по гастроентерология, бул. "Акад. Иван Гешов" 15, София 1431**РЕЗУЛТАТИ**

В европейските страни, част от хетерозиготите за мутации на HFE гена са с повишена сатурация на желязо, карайки изследователите да подозират значението им в патогенезата на синдрома при хронични чернодробни заболявания. В настоящото проучване са включени 41 пациента (м-27; ж-14, средна възраст 54.4 ± 14.1 г.) с хронични чернодробни заболявания, при които бе изолирана геномна ДНК и се секвенираха екзон 2 и 3 на HFE гена. Открити бяха следните промени: мутация H63D – в 31.7% (n= 13); мутация S65C – в 4.9 % (n= 2); нуклеотидна замяна в интрон - с.340+4T>C – в 70.7 % (n= 29); мутация в C282Y - в 4.9 % (n= 2); нуклеотидна замяна в интрон - с.893-44T>C – в 26.8 % (n= 11); нуклеотидна замяна в интрон - с.892+47G>A - в 22.0 % (n= 9). Тази замяна не се открива в базите данни и клиничното и значение не е ясно. Не установихме хомозиготи за C282Y, но бяха открити 2 сложни хетерозигота C282Y/ H63D с честота, доближаваща се до литературните данни - 4.9%. Не доказахме връзка между мутациите в HFE гена и отделните серумни маркери на желязната обмяна. Нашето проучване доказва за първи път наличие и вид на хетерозиготно носителство на мутации и нуклеотидни промени в интрона при български пациенти със синдром на желязно претоварване при хронични чернодробни заболявания.

Научни публикации и прояви: Няма приложениНаучният отчет е приет с **ДОБРА** оценка по скалата на СМН.**Договор 31/2011 Ефект на хронично стресово въздействие върху някои показатели на гонадната ос и острофазовия отговор при клинично здрави мъже****Водещ изследовател:** доц. Мария Колева Тодорова, дм**Членове на изследователския екип:**

- Доц. д-р Константин Рамшев, дм, Катедра по кардиология и интензивна терапия, ВМА
- Доц. д-р Любомир Алексиев, дм, Център по Военно-медицинска експертиза авиационна и морска медицина, ВМА
- Д-р Зорка Рамшева, Ензимологична лаборатория, ВМА

- Проф. д-р Марта Балева, дмн, Клиника по Клинична Имунология, УМБАЛ „Александровска”
- Проф. д-р Здравко Каменов, дмн, Катедра Вътрешни болести, УМБАЛ „Александровска”

Базова организация: МУ-София, МФ, Катедра по патофизиология, ул. Здраве 2, София 1431

РЕЗУЛТАТИ:

Цел на настоящото проспективно проучване беше да се оцени доколко стресовите условия, на които са подложени участниците в мироопазващи мисии оказват влияние върху някои антропометрични показатели, хормони на гонадната ос и острофазови протеини. В проучването бяха включени 39 клинично здрави мъже на средна възраст 30.6 ± 5.9 год., участвали в мисия с продължителност 6 месеца. Преди и след мисия бяха определяни някои антропометрични показатели (ръст, тегло, ИТМ, талия, отношение талия/ханш и талия/ръст, както и кръвна захар на гладно, инсулин, hs CRP, пролактин, лутеинизиращ хормон (ЛН), секс-хормон свързващ глобулин (SHBG), свободен тестостерон (FT) и общ тестостерон (ТТ). За биохимичните изследвания се вземаше венозна кръв от кубиталната вена сутрин на гладно между 8 и 10 ч. След мисия се установи: достоверно повишение на тегло, ИТМ, талия, отношение талия/ханш и талия/ръст. Средните стойности на кръвната захар бяха без промяна, нивото на инсулина, НОМА индексът и hsCRP бяха сигнификантно повишени. ТТ, FT, SHBG и пролактинът не показаха сигнификантни различия преди и след мисия, въпреки леката тенденция към понижаване на ТТ, FT и SHBG и на покачване на пролактина. Лутеинизиращият хормон показва статистически значимо покачване след мисия. Получените резултати имат теоретичен принос за изясняване на някои метаболитни и хормонални промени при хроничен стрес, които са свързани в по-дългосрочен план със повишен сърдечно-съдов риск. В практически аспект установяването на някои модифицируеми нарушения вследствие на стресорното въздействие могат да се направят препоръки за профилактичен или интервенционален подход.

Научни публикации и прояви: Няма приложени

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

Договор 45/2011 Сравнително проучване при синдрома на дефицит на растежен хормон при възрастни от туморен и нетуморен произход

Водещ изследовател: Проф. д-р Георги Кирилов Георгиев, дм

Членове на изследователския екип:

- Проф. д-р Сабина Захаријева, дмн
- Ивайла Узунова, докторант

Базова организация: МУ–София, МФ, Клиничен център по ендокринология и геронтология, УСБАЛЕ „Акад. Иван Пенчев”, Радиоимунологична хормонална лаборатория, Клиника по хипоталамо-хипофизарни, надбъбречни и гонадни заболявания, ул. Здраве № 2, град София, 1431

РЕЗУЛТАТИ:

За първи път в България беше извършено проучване върху синдрома на дефицит на растежен хормон (СДРХ) при възрастни. Изследвани бяха 110 пациента с хипопитуитаризъм и/или тумори на хипоталамо-хипофизната област, възникнали в детска възраст или след приключване на растежа. При 1/3 от пациентите, при които беше извършен ИТТ, се отчете разминаване между стойността на ИРФ-1 (нормална или ниска) и резултата от стимулацията на соматотрофите (доказване или отхвърляне на хипосоматотропизъм). Въпреки това, след разпределянето на всички пациенти според нивото на ИРФ-1 и соматотрофния им статус, се установява, че ИРФ-1 може да служи като достатъчно надежден предиктивен маркер за ДРХ. При 17% от пациентите не беше възможно да се определи соматотрофния статус с наличните към момента методи за диагностика. ДРХ беше доказан при 82 пациента, като при 31,7% беше установен метаболитен синдром. Честотата на последния беше значително по-голяма в групата с хипосоматотропизъм, възникнал след приключване на растежа (42,6%), спрямо групата с ДРХ от детска възраст (10,7%). Най-честите отклонения бяха в липидната обмяна (хипертриглицеридемия и нисък ХДЛ-холестерол) и в по-малка степен на въглехидратния метаболизъм и артериалното налягане, без да се открояват значими разлики между половете. При съпоставяне на пациентите с доказан ДРХ и тези с 2 тропни дефицита и нисък за възрастта ИРФ-1, но без сигурно доказан ДРХ, не беше установена значима разлика по отношение на метаболитния и сърдечно-съдовия рисков профил.

Научни публикации и прояви:

- Узунова И, Кирилов Г, Захариева С. Клинико-лабораторни характеристики на синдрома на дефицит на растежен хормон у възрастни (предварителни данни). X Национален конгрес по ендокринология. Пловдив. 11-14 април 2013 година.

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

Договор 46/2011 PROP-1 мутации сред български пациенти с хипосоматотропизъм (ДРХ).

Корелации генотип-фенотип

Водещ изследовател: Доц. д-р Ива Христова Стоева, дм

Членове на изследователския екип:

- Д-р Ани Аройо, докторант
- Шина Пашова, докторант, БАН
- Доц. Алексей Савов, дб, Катедра по акушерство и гинекология
- Радослава Грозданова, докторант, СУ „Св. Климент Охридски”
- Силвия Андонова, Катедра по акушерство и гинекология
- Проф. д-р Георги Георгиев, дм, КЦ по ендокринология
- Д-р Ивайла Узунова, докторант, КЦ по ендокринология

Базова организация: МУ-София, МФ, Катедра по педиатрия, Университетска СБАЛДБ «Проф. Иван Митев», Скрининг и функционална ендокринна диагностика, бул. «Академик И. Евст. Гешов» №11, София 1606

РЕЗУЛТАТИ:

Подбрани бяха 41 пациенти с вроден множествен тропен дефицит, задължителен ДРХ (13 жени, 28 мъже, средна възраст $16,6 \pm 11.7$ г) от 67 изследвани с нисък ръст и тропни дефицити (23 жени, 44 мъже, средна възраст 14.5 ± 11.3 г). Фенотипната характеристика включва: ауксология, костна възраст, хормонални тестове (GH, TSH, fT4, Prl, LH, FSH, T, E2-Delfia®, BP3, слюнчен cortisol-Elisa, IGF1 Elisa&IRMA), ЯМР&КАТ хипоталамус-хипофиза. Изследван е PROP-1 (ДНК изолиране; PCR; мутационна стратегия: Bcgl рестрикция, последвана от директно секвениране на екзон 2,1,3). Алелната честота на PROP1 мутациите е 12.2%, единствено в екзон 2 (11 % 150delA, 1.2% 301-302delAG). Полиморфизми: екзон 1: 27T>C (43.9%); 59A>G (90.2%); 109+3G>A (37.8%); екзон 3: 424G>A (19.5%); 425C>T (2.2%); *52G>A (1.2%); *120C>T (1.2%); *123T>C (1.2%); 616T>C (90.2%). Фенотипът при съчетана хетерозиготност 150delA/301-302delAG (момче: изолиран абсолютен ДРХ<2годишна възраст, последващи TSH&гонадотропни дефицити, ранен<20 години вторичен хипокортицизъм, хипоплазия на аденохипофизата) показва различия в сравнение с 150delA/150delA (3 мъже, 1 жена: GH&TSH дефицити при диагностицирането, липсващи спонтанен пубертет и вторичен хипокортицизъм <30 години). Има значима корелация при IGF1 определяни по IRMA и два Elisa метода. Най-близки до златния стандарт IRMA са стойностите по индиректен сандвичов Elisa метод. Доказани бяха само две, известни “hot spot” мутации в екзон 2 при пет пациента, съответстващи на алелна честота 12.2% (най-често 150delA) Значението на множествените полиморфизми-самостоятелни или в съчетание с мутация/и остава неясно. Мутационният PROP-1 скрининг се предлага като важно етиологично диагностично средство при Български пациенти с вроден хипопитуитаризъм.

Научни публикации и прояви:

- Стоева И, Аройо А. Множествен тропен дефицит и транскрипционния фактор профет на PIT-1 (PROP-1). Ендокринология, 2012; 17(7): 219-231.
- Stoeva I, Agova-Hadjidekova S, Grosdanova R et al. Coexistence of holoprosencephaly 5 (HPE5) and chromosome 22q13.3 deletion syndrome in a boy with growth retardation. 51-st ESPE Annual Meeting Leipzig, September 2012, Hormone Research in Paediatrics, 78, 2012, S1, 12, 213-214. IF 2.4
- Stoeva I, Kostova A, Agova-Hadjidekova S et al. Growth Hormone Deficiency, associated with solitary median maxillary central incisor (SMMCI), skeletal deformities and ocular anomalies. 51-st ESPE Annual Meeting Leipzig, September 2012, Hormone Research in Paediatrics, 78, 2012, S1, 12, 306. IF 2.4
- Aroyo A, I Stoeva I, Pashova S et al. Congenital sporadic panhypopituitarism and pituitary hypoplasia in a prepubertal boy, without PROP-1 mutations. 51-st ESPE Annual Meeting Leipzig, September 2012, Hormone Research in Paediatrics, 78, 2012, S1, 12, 307, EPO – 213.
- Stoeva I, Grosdanova-Emilova R, Andonova S et al. Results of the PROP-1 Mutational Screening in Bulgarian patients with combined pituitary hormone deficiency. 43rd Pfizer International Symposium on Endocrinology and Metabolism, Rome, 2011.
- Стоева И. Значение на IGF-1 и IGFBP3 за диагнозата и проследяването на лечението при деца и юноши с хипосоматотропизъм Научна конференция на БНСДЕ, 2011, София « Съвременни алгоритми за диагноза, лечение и проследяване ефекта от лечението при пациенти, подлежащи на лечение с рекомбинантен растежен хормон» доклад

- Стоева, И. Консенсусни насоки за диагностика и лечение на дефицита на рестежен хормон /ДРХ/ при деца и юноши: обобщено становище на Научно-изследователското дружество за проучване на растежния хормон. Научна конференция на БНСДЕ, 2011, София «Съвременни алгоритми за диагноза, лечение и проследяване ефекта от лечението при пациенти, подлежащи на лечение с рекомбинантен растежен хормон» доклад

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

Договор 60/2011 Изследване на връзката между недоимъка на витамин D и метаболитната компенсация при болни със захарен диабет тип 2 на перорално лечение

Водещ изследовател: Проф. д-р Михаил Ангелов Боянов, дмн

Членове на изследователския екип:

- Гл. ас. д-р Дениз Бакалов
- Гл. ас. д-р Аделина Цакова, Катедра по клинична лаборатория и клинична имунология
- Ваня Грозева,
- Ралица Валентинова Мекова

Базова организация: МУ-София, МФ, Катедра вътрешни болести, УМБАЛ "Александровска", Клиника по ендокринология и болести на обмяната, ул. Г. Софийски 1, София 1431, e-mail boyanov@alexandrovaska-hospital.bg; mihailboyanov@yahoo.com

РЕЗУЛТАТИ:

Участваха 100 диабетици тип 2 – 56 жени и 44 мъже. Средната възраст на жените бе 59 год., средната давност на захарния диабет – 9.8 ± 6.3 години; средната възраст на мъжете бе 58 год., а давността на захарния диабет – 7.7 ± 4.5 години. Изследвани бяха серумни нива на 25-(ОН)- Vitamin D Total (имунотест, Roche Diagnostic) и паратхормон (iPTH, електрохемилюминисцентен имуноен анализ), серумни и уринни нива на калций и фосфор, креатинин и креатининов клирънс (с анализатор Cobas Integra), гликиран хемоглобин, липиден профил, бета-крослапс и други. При мъжете дефицитът на витамин D се наблюдава у 81.9 %, а при жените – у 98.3 %. Достатъчни серумни нива на витамин D имаше само 1 мъж (2.2 %), а недостатъчност – 15.9 % от мъжете и 1.7 % от жените. Не можахме да идентифицираме връзка между нивата на витамин D и нивата на гликирания хемоглобин или серумните липиди. Такава имаше само със серумните калций и фосфати. Разделянето на групата подгрупи съгласно нивата на витамин D не открие допълнителни тенденции. Следователно, почти всички диабетици тип 2 имат недостатъчност или дефицит на витамин D и подлежат на активна профилактика с оптимални дози суплементация.

Научни публикации и прояви: Няма приложени

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

Договор 61/2011 Проучване в ендемични райони на г. София и областта – биологична характеристика на трихинелни щамове и имунологични изследвания**Водещ изследовател:** Проф. д-р Каменна Маринова Вутова, дм**Членове на изследователския екип:**

- Светлозара Петкова, дб, БАН
- Д-р Валери Велев
- Зафер Сабит, Катедра по биология
- Проф. Майда Тихолова, дм

Базова организация: МУ-София, МФ, Катедра по инфекциозни болести, паразитология и тропическа медицина, СБАЛИПБ „Проф. Иван Киров”, ул. Здраве 2, София 1431**РЕЗУЛТАТИ:**

През зимния период 2011 - 2012 г. беше диагностициран малък епидемичен взрив в с. Мусомище - 9 болни заразени с трихинелоза, консумирали суджуци, приготвени от глиганско месо, което не е изследвано профилактично. В изследвания суджук се установи наличие на трихинелни ларви, чийто вид беше определен - *T. britovi* с помощта на методите кросбридинг и с multiplex PCR. При наблюдаваните болни от три епидемични взрива клиничната симптоматика беше типична, с висока еозинофилия. Изследван е хуморалния имунен отговор - количествено определяне на трите класа имуноглобулини (IgM, IgG, IgA), циркулиращи имунни комплекси (ЦИК), фракциите на комплемента C3 и C4. В острата фаза, в първите дни след започване на етиологичното лечение, което е около 10 дни слез първите симптоми на заболяване се установиха повишени стойности на CRP. При проследяване на имунния отговор при болните с трихинелоза се установи динамика в специфичните антитрихинелни антитела след провеждане на лечението. Първите резултати от изследването с РПХА и ELISA бяха слабо положителни при болните от с. Мусомище. При повторно изследване след 1 седмица при 55,5% от тях се наблюдава трикратно повишаване на титъра на антителата, поради факта, че пациентите бяха диагностицирани рано, след 10-дневно заболяване, което е свързано с доказване на специфичните IgG антитела с използваните методи. Базирайки се на епидемиологичната анамнеза извършихме изследвания сред потенциалните резервоари (гризачи, домашни и диви прасета), за да установим какво е разпространението на трихинели в районите, където живеят пациентите. При многократните изследвания на уловените плъхове в жк. «Люлин», Железница и от района на Елин Пелин не беше доказана инвазия с трихинелни ларви. В уловен плъх се доказва цистицерк, вероятно на котешка тения. С нашите епидемиологични проучвания се установи наличието на трихинелните видове в резервоарите – плъхове и язовец, както и разпространението им сред домашните прасета и човека в един биотоп. Така косвено се установи видовата принадлежност на трихинелите в болните хора с трихинелоза без прилагане на мускулната биопсия. Такива изследвания се извършват за първи път в България и имахме възможността да се извършат и задълбочат проучванията, както и шанса да открием заразени резервоари и така да се определи видовото разпространение на трихинелите в страната ни, което представлява научно-приложен интерес и в света.

Научни публикации и прояви:

- Petkova S., Vutova K, Pozio E et al. Species identification of three *Trichinella* isolates from bulgaria. *Compt Rend Acad Bulg Sci.* 2011, 64, N11, 1577-1582 IF 0,219
- Вутова К, Гоцева А, Тихолова М и др. Трихинелоза – клиничко-епидемиологични данни за епидемичен взрив в гр. София. *Медицински преглед*, XLVII, 2011, № 3, 34-36.
- Вутова К, Велев В, Лалковски Н и др. Диагностични проблеми при болни с трихинелоза. *Наука инфектология и паразитология*, 2011, 1, 46-48
- Велев В, Вутова К. Трихинелоза. *Практическа педиатрия*. 2011, 6, 20-21
- Вутова К, Гоцева А, Тихолова М и др. Трихинелозен взрив и установена инвазия на *Trichinella spiralis* в района на гр. София. VII Нац. конф. по Инфекциозни болести гр. Пазарджик 6-8.10.2011, 50 (награден с първа награда)
- Велев В, Сабит ., Вутова К и др. Епидемиологично и паразитологично проучване на трихинелозно огнище. *Плевен*, 2011, 12
- Велев В, Вутова К, Гоцева А и др. Диаричен синдром при трихинелоза причинена от различни видове трихинели. X Нац. К-с по клинична микробиология и инфекции на БАМ. Пловдив, 26-28 април 2012 г., 46
- Vutova K, Petkova S, Chipeva R et al. Clinical features of human trichinellosis and biological characteristics of trichinella isolates. XI European multicolloquium of parasitology, Cluj-Napoca, Romania. 25-29 July 2012

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

Договор 20/2011 Определяне на костната плътност чрез СВСТ (cone beam computed tomography), като част от имплантологичния протокол на частично или напълно обеззъбени пациенти

Водещ изследовател: Проф. д-р Андон Димитров Филчев, дмн

Членове на изследователския екип:

- Гл. ас. д-р Росен Борисов
- Гл. ас. д-р Димитър Филчев, Катедра по протетична стоматология
- Д-р Петър Полихронов, Катедра по лицево-челюстна хирургия

Базова организация: МУ-София, ФДМ, Катедра по образна и орална диагностика, бул. Г. Софийски 1 София 1430

РЕЗУЛТАТИ:

Изследването установи, че Хънсфийлдовите единици при СВСТ не са идентични с тези при СТ. Затова костната плътност при СВСТ не би могла да се изследва както при СТ. Когато се изследва компактна кост резултатите при СВСТ и СТ са идентични или не се различават качествено до степен да повлият в избора на имплантологичен протокол - за твърда или мека кост. Когато се изследва спонгиоза се установяват значителни разлики между СВСТ и СТ. Установи се, че когато се отчете стандартната девиация в стойностите за хистограмата при отделните срезове на обектите, се получава информация която надеждно може да отрази костната плътност в конкретния участък. На базата на тази информация допълнена от

морфологичната оценка на участъка предвиден за лечение с импланти бе създаден метод за определяне на имплантологичния протокол.

Научни публикации и прояви: Няма приложения

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

Договор 22/2011 Проучване характера на сенсibiliзацията към съвременни дентални материали и разработване на набор от алергени за нейното доказване чрез епикутанни кожни тестове

Водещ изследовател: Проф. д-р Ангелина Илиева Киселова-Янева, дм, дмн

Членове на изследователския екип:

- Акад. Богдан Петрунов, дмн, НЦЗПБ
- Доц. д-р Георги Николов, дм, Лаборатория по алергия, НЦЗПБ
- Румяна Христова, дх, Лаборатория по алергия, НЦЗПБ
- Доц. д-р Илияна Стоева-Иванова, дм, ФДМ, МУ-Пловдив
- Д-р Ася Кръстева-Панова, дм
- Д-р Мария Денчева-Гарова, дм

Базова организация: МУ-София, ФДМ, Катедра по образна и орална диагностика, бул. Св. Г. Софийски 1, София 1431

РЕЗУЛТАТИ:

Възстановяването на зъбите и зъбните редици в лицево-челюстната област е крайния етап на лечение на пациентите и основна дейност на лекарите по дентална медицина. За целта се използват различни видове класически и съвременни дентални материали. В ежедневната орална диагностика за доказване на алергия към дентални материали се използват стандартизирани алергени за диагностика, изготвени от всички разрешени в РБългария стоматологични материали, както и професионални серии DentalScreeningDS- 1000 (ChemotechniqueDiagnostics, Vellinge, Sweden, www.chemotechnique.se). Изборът на всеки материал при лечението на всеки пациент с доказана или предполагаема алергия към различни видове алергени е конкретен и строго индивидуален. Разликата между изготвените и стандартизирани алергени за диагностика използвани у нас и предлаганите готови серии се състои в това, че първите са изготвени от крайния продукт (материал) във вида, в който той се въвежда в устната кухина и остава там за различен период от време, понякога десетки години. Това създава възможност за възникване на ранни или късни контактни алергични реакции с изява в устната лигавица и кожата, лицево-челюстната област, главата и шията, както и в целия организъм. В резултат от разработването на изследователски проект № 28/ 2011 г. на тема „Проучване характера на сенсibiliзацията към съвременни дентални материали и разработване на набор от алергени за нейното доказване чрез епикутанни кожни тестове” финансиран от СМН на МУ-София, стана възможно създаването и първоначалното проучване на първата българска серия за епикутанно тестване с цел доказване на алергизация

потенциал на най-често използваните в ежедневната клинична практика на лекарите по дентална медицина дентални материали.

Научни публикации прояви:

- Dencheva M, Stoeva II, Kisselova A, Krasteva A, Petrunov B, Nikolov G, Hristova R, Galabov Y. The first Bulgarian standardized series for epicutaneous patch testing for allergies to dental materials and alloys, Journal of IMAB – Annual Proceeding (Scientific Papers) 2012, vol. 18, book 14, p. 232-239
- 11th BIENNIAL GONGRESS OF European Association of Oral Medicine, 13th -15th September 2012, Athens-Greece

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

Договор 27/2011 приложение на микро имплантите в ортодонтията при млади и възрастни пациенти. Време на зъбно предвижване с опора мини-винтове спрямо конвенционално използвани средства

Водещ изследовател: Доц. д-р Лаура Стефанова Андреева–Гургуриева, дм

Членове на изследователския екип:

- Гл. ас. д-р Грета Йорданова-Костова
- Ас. д-р Яна Попова
- д-р Вилиана Стоянова
- д-р Иванка Гигова
- д-р Иван Ханджийски
- д-р Явор Коев

Базова организация: МУ- София, ФДМ, Катедра по ортодонтия, бул. Г. Софийски 1, София 1431

РЕЗУЛТАТИ:

Създадена и въведена беше методиката за приложение на миниимпланти по ортодонтската показания. За да отчитаме зъбните движения след поставяне на миниимпланти беше създадена собствена методика. Измерванията се правеха на ортодонтски гипсови модели преди и след прилагане на миниимпланти и изследване промяна в позицията на зъбите на телерентгенография. Методиката беше апробирана на 10 пациента с общо апликирани 21 миниимпланта. Получените резултати показаха:

- При първата група пациенти, при които се дистализираха горните канини при екстракционни случаи – се получи дистализиране на канините средно с 5,2 мм за срок от 9 седмици.
- При втората група пациенти – дистално преместване „en masse“ на група зъби, а именно протрудираните горни фронтални зъби. Отчетени бяха освен ретрудирането на зъбите в мм и промяна в наклона на зъбите в градуси спрямо SN равнина. Средната промяна в позицията на зъбите е 3,8 мм, а промяната в градуса на централния инцизив на профилна

телерентгенография 7° - 9° . Срокът за ретрудиране на горните фронтални зъби е 10 седмици.

- При трета група пациенти с палатинално разположени ретинирани канини – отчитането беше до изтеглянето на канина в зъбната редица, т.е. от нивото на разположен канин в областта на спиналната равнина до пълното му въвеждане в зъбната редица (без нивелиране). По-важен е срокът, за който се постига резултатът, а той беше 36 седмици.

Научни публикации и прояви:

- Йорданова Гр, Динкова М, Андреева Л. Миниимпланти в ортодонтска практика, Ортодонтски преглед, 2012; 14, (1): 20-23
- Yordanova G. Clinical case: Integrated Orthodontic-prosthetic treatment using mini screw 17th BASS 2012; 2-6 may, PP116: 121
- Yordanova G. Clinical report: Downloading of the retinated upper second molar by the mini screw support. 88th Congres EOS 19-23 juni 2012, CP016: 271
- Alagyozova P, Yordanova G. Clinical case: Use of a support mini screw during distalization of upper posterior teeth and opening of a space for arrangement of the upper left lateral. 88th Congres EOS 19-23 juni 2012, CP085: 295

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

Договор 1/2011г Профилактика на оралните заболявания при деца със специални нужди от здравни грижи чрез изработване на индивидуални профилактични програми

Водещ изследовател: Проф. д-р Милена Димитрова Пенева

Членове на изследователския екип:

- Гл. ас. д-р Лилия Дойчинова

Базова организация: МУ-София, ФДМ, Катедра по детска дентална медицина, бул. Г. Софийски 1, София 1431

РЕЗУЛТАТИ:

Децата със специални нужди са в неравностойно положение в сравнение с останалото население на България и остават встрани от активната профилактика на оралните заболявания. Превенцията е най-приемливият начин за гарантиране на оралното им здраве, тъй като те се нуждаят от многократна дентална помощ поради тяхното системно състояние. След оценка на индивидуалния рисков профил се моделира оралната им среда чрез създаване на индивидуални профилактични програми и прилагане на профилактични мероприятия за подобряване на оралното им здраве. Проучването включва 190 деца със специални потребности (с нарушено зрение, увреден слух, умствена изостаналост и аутизъм), на които беше оценен оралния рисков профил: разпространение на зъбния кариес с начален диагностичен праг Д1, кариес активност, хранителен режим (въглехидратно хранене, консистенция, хранителни навици), флуорна профилактика, рискова наследственост и социален статус, ниво на орална хигиена, слюнка (слюнчен ток, рН, буферен капацитет, консистенция), специфичните периодонтални рискови

фактори: зъбно челюстни аномалии и деформации, инсерции, лоши obturации, апроксимални кариеси, вид на гингивата, приложение на профилактични мероприятия. Бяха създадени:

- 190 индивидуални профилактични програми, съобразени с индивидуалните потребности на всяко дете и се приложи реминерализираща терапия на началните емайлови кариозни лезии в стадий Д1 и Д2, и екзогенна флуорна профилактика с флуорен лак;
- Специални методики за обучение на орална хигиена при различните групи деца, адаптирани в зависимост от увреждането им, тъй като беше отчетено при болшинството от тях занемарена орална хигиена и начални емайлови кариозни лезии, като следствие от това.
- Гипсови модели на зъби със и без кухини за обучението и мотивацията на незрящите деца;
- Поредица от картинки, подредени в строга последователност, представящи прецизно и структурирано систематичното измиване на зъбите, а така също и такива проследяващи дневния режим за децата с невербална комуникация (с аутизъм, умствена изостаналост и увреден слух);
- Указания за работа на денталните лекари с такива деца.

Научни публикации и прояви:

- Дойчинова Л, Пенева М. Оценка на оралната хигиена при деца със зрителни увреждания. 12 ти Научен конгрес на БЗС – 14 – 17.06.2012 г. гр.Бургас – РР- 36.
- Дойчинова Л, Пенева М. Роля на картинната система за невербална комуникация Р.Е.С.С. в обучението на орална хигиена при деца с аутизъм. 12 ти Научен конгрес на БЗС – 14 – 17.06.2012 г. гр. Бургас – РР- 35.
- Дойчинова Л, Пенева М. Оценка на оралната хигиена при деца със зрителни увреждания. Дентална медицина 2012; 2: 99-105.
- Дойчинова Л, Пенева М. Роля на картинната система за невербална комуникация Р.Е.С.С. в обучението на орална хигиена при деца с аутизъм. Проблеми на денталната медицина 2012; 38: 14-20.

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

Договор 17/2011 Тъканен отговор на възпалената пулпа на временни зъби към калциев хидроксид и минерал триоксид агрегат при индиректно пулпно покритие и частична пулпотомия

Водещ изследовател: Проф. д-р Росица Илиева Кабакчиева, дм

Членове на изследователския екип:

- Доц. д-р Наталия Гатева
- Ас. д-р Милена Георгиева
- Ас. д-р Петър Бакърджиев
- Д-р Виктория Алексиева
- Д-р Явор Коев

- Ас. д-р Нина Милчева, Катедра по детска дентална медицина, МУ-Варна
- Ас. д-р Йордан Търпоманов, Катедра по детска дентална медицина, МУ-Пловдив
- Д-р Венелина Велева
- Д-р Станимира Гунова
- Доц. Георги Момеков, дф, Катедра по фармакология, фармакотерапия и токсикология, ФФ

Базова организация: МУ-София, ФДМ, Катедра по детска дентална медицина, бул. „Г.Софийски”1, София 1431

РЕЗУЛТАТИ:

Резултатите от проведеното експериментално и клинично проучване отнесени към съвременни научни изследвания имат потвърдителен характер и висока практическа стойност за българската дентална лечебна практика. Проучена е цитотоксичността и биосъвместимостта на резорцин-формалин базираната, МТА-базираната и Са(ОН)₂ базираната процедури върху клетъчни култури (с различен произход, репрезентативни за клетъчни популации в пулпата) при имитиране на условията на реалната клинична експозиция с помощта на МТТ-тест и ‘Cell death detection ELISA^{PLUS}’, кит. Доколкото е известно на колектива настоящето проучване е първото систематично сравнително проучване на цитотоксичността на resorcinol-formalin спрямо препарати за запазване виталитета на пулпата. Нашите резултати подкрепят необходимостта от намаляване на употребата на формалдехид съдържащи продукти в пулпната терапия. В резултат на това ние проявяваме повишен интерес към разработване и въвеждане в клинична употреба на алтернативни медикаменти, материали и процедури целящи запазване виталитета на пулпата дори на временните зъби. Представените данни дават допълнителна експериментална подкрепа относно по-добрите биосъвместимост и профил на безопасност на цементите на базата на калциев хидроксид и особено на МТА, в сравнение с резорцин-формалиновия продукт, използван рутинно в България в продължение на десетилетия. Резултати от нашето клинично изследване имат доказателствена стойност за ефективността на приложените методики и средства при лечението на затворения асимптоматичен пулпит (обратим)- най-честият пулпит при временните зъби. Ползите са насочени към лечебната дейност на детските дентални лекари, в усилията им да лекуват обратимия затворен пулпит на временните зъби прилагайки съвременни минимално инвазивни методики и биологично поносими средства, които запазват виталитета на пулпата. Предложени са апробирани лечебни протоколи, което ще улесни въвеждането на тези методики в обучението на студенти и специализанти и ще повиши качеството на диагностично-лечебната работа при децата в България.

Научни публикации и прояви:

- Kabaktchieva R, Momekova D, Momekov G, Gateva N. Comparative cytotoxicity evaluation of medicines used for pulptherapy of primary teeth, J of IMAV 2012; 18(2):200-210 ,
- Kabaktchieva R, Gateva N, Nikolova K. Success rate of one session and two session techniques for treatment of asymptomatic pulpitis of primary teeth with indirect pulp capping. Journal of IMAV 2013;19(2):269-273.
- Кабакчиева Р, Гатева Н. Ниво на успех при едносеансова и двусеансова техника на лечение на асимптоматичен затворен пулпит при временни зъби чрез индиректно

пулно покритие, научна конференция „ 50 години катедра детска дентална медицина”,
5 октомври,София, сертификат

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

МЕДИКО-СОЦИАЛНА ОБЛАСТ „ГРАНТ’ 2010”

Договор 49/2010 **Епидемиология и икономическа тежест на бронхиалната астма и алергичните болести в София - град и Софийска област – проучване на болестността, заболяемостта, преките и непреки разходи**

Водещ изследовател: Проф. д-р Стефан Несторов Гладилев

Членове на изследователския екип:

- Доц. д-р Георги Христов
- Доц. д-р Жасмин Павлова

Базова организация: МУ-София, ФОЗ, Катедра „Икономика на здравеопазването”, 1527 София, ул.Бяло море 8

РЕЗУЛТАТИ:

При 95% доверителен интервал в популацията, от която е направена извадката се очаква честотата на астмата да е от 9,67% до 13,33% с 95% степен на сигурност. Ако съотнесем тези проценти към данните от последното преброяване на населението в София-град и София-област, очаква се броят на астматиците да е от 155 320 до 214 107.

При 95% доверителен интервал в популацията, от която е направена извадката се очаква честотата на ринита да е от 38,11% до 44,37% с 95% степен на сигурност. Преизчислени към обема на изследваната полпулация, очаквания брой на болните с алергичен ринит е от 612 123 до 712 671 души. За една година сигурните нови случаи от астма са 13 на 1000 души.

Разпространението на атопичния дерматит е 16,2%. Получените резултати за основните епидемиологични показатели на астмата, алергичния ринит и атопичния дерматит, както и за зависимостта между астмата и ринита, съвпадат с данните за населението на Европа.

Макар и по-високи от стойностите, установени в проучването на Милева и сътрудници, нашите резултати са в съгласие с установената насока за нарастване на честотата на алергичните болести. Полът, местоживеенето, продължителността на местоживеене, броят на изпушените цигари не са рисков фактор за развитието на астма и алергичен ринит.

Годините тютюнопушене са рисков фактор за появата на астмата.

При малък брой от хората с алергични болести са извършени кожно-алергични проби.

Научни публикации и прояви:

- Christoff G, Pavlova J, Gladilov St. Epidemiology, social and economic impact of asthma and allergic diseases in Sofia district. 31 st Balkan Medical week, 28-31 October 2010, Athens, Greece, Abstract 064.
- Christoff, G, Pavlova J, Gladilov St. A study of asthma and allergic rhinitis prevalence, social and economic impact in Bulgaria in 2011 by a Facebook based on-line questionnaire. 4th Joint European Public Health Conference, 10-12 November 2011, Copenhagen, Denmark.

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

Договор 8/2010 Съвременни подходи за ограничаване на тютюнопушенето сред населението в град София**Водещ изследовател:** Доц. д-р Жасмин Борисова Павлова, дм**Членове на изследователския екип:**

- Доц. д-р Добриана Сиджимова, дфл
- Доц. д-р Емил Дацов, дм

Базова организация: МУ-София, ФОЗ, София 1527, ул. Бяло море 8**РЕЗУЛТАТИ:**

Колкото по-рано се започва с тютюнопушенето, толкова е по-голяма никотиновата зависимост. Повечето млади хора, които пушат редовно, продължават и като възрастни. Пушенето вреди в значителна степен на физическата форма на младите хора. Факторите, които предразполагат младите хора към тютюнопушене, са сложни и взаимосвързани и варират между отделните индивиди и групи от населението. Дългогодишни изследвания в редица страни все пак обособили няколко общи фактора, способстващи започване на тютюнопушенето. Сред тях са високите нива на социална приемливост на тютюневи изделия, агресивното предлагане и уязвимостта по отношение на маркетинг, доставка и улесняване на закупуването на тези продукти, примерът, даден от родителите и другите възрастни и потреблението на тези продукти с приятелско обкръжение. Фактът, че 44/56 от анкетираните младежи пушат, е силно обезпокоителен. Сред лицата във възрастовите групи 20-40 и 40-65 години съотношението пушачи-непушачи е в полза на пушачите – 54/46. Средният месечен разход за цигари сред отделните възрастови групи на респондентите варира от 60лв. при юношите до 200-250лв. при лицата над 20 години. Все по-популярен в световен мащаб е стремежът на съвременния човек към здравословен начин на живот, но по силата на редица исторически, културни и народопсихологически обстоятелства тютюнопушенето в България продължава да нарежда страната ни на челни позиции в тази неавторитетна класация.

Научни публикации и прояви:

- Павлова Ж, Сиджимова Д, Дацов Е. Някои социално-икономически аспекти на тютюнопушенето сред населението в млада трудовактивна възраст в София. Сп. Здравна политика и мениджмънт, том 11, № 1, 2011, с. 22 – 28.
- Сиджимова Д, Павлова Ж, Дацов Е. Сравнителен социално-икономически анализ на тютюнопушенето сред жители на София в трудоспособна възраст. Сп. “Здравна икономика и мениджмънт”, 2011
- Сиджимова Д, Павлова Ж, Дацов Е. Някои социално-икономически аспекти на тютюнопушенето сред жители на София на възраст над 65 години. Академично списание “Управление и образование”, Университет “Проф.д-р Асен Златаров”, 2011 (под печат)
- Pavlova J, Afanasieva L. Public burden of smoking among bulgarian population. 6th International conference of ASECU 2010, ISBN 978-86-80133-54-6, COBISS.CG-ID 17335824. p. 317 – 324.
- Pavlova J, Sidjimova D, Afanasieva L, Sidjimov M. Approches modernes pour réduire le tabagisme parmi la population d'adolescents de Sofia, Bulgarie. www.stop-tabac.fr/chercheur-et-tabacologues/publications.

- Sidjimova D, Pavlova J, Sidjimov M, Afanasieva L. Health and social risks connected to passive smoking of 3-6 years old children. Изнесено като постер на международна научна конференция, Пловдив, октомври 2010, Abstract book, p.21, poster: PHS4.
- Pavlova J, Sidjimova D, Afanasieva L, Sidjimov M. Approches modernes pour réduire le tabagisme parmi la population d'adolescents de Sofia, Bulgarie. Изнесено като доклад на 31 Semaine Médicale Balkanique, Athènes, Octobre 2010, pr. 53.
- Pavlova J, Sidjimova D, Afanasieva L, Sidjimov M. Modern approaches to control smoking among the population of Sofia, Bulgaria. European Public Health Conference – Copenhagen 2011, Abstract N 201100035.

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

Договор 17/2010 Проучване потребностите на населението от услугата „медицински патронаж в домашни условия

Водещ изследовател: Проф. д-р Цекомир Влайков Воденичаров, дмн

Членове на изследователския екип:

- Ас. Антония Янакиева
- Доц. Добриана Сиджимова, дф
- Доц. д-р Марияна Дякова, дм, Катедра по Превантивна медицина
- Тодор Димитров, Отдел студентско образование, Деканат, ФОЗ

Базова организация: МУ-София, ФОЗ, Катедра „Здравна политика и мениджмънт“, ул. Бяло море 8, София 1527

РЕЗУЛТАТИ:

Настоящото изследване е проведено сред 300 лежащо болни пациенти в болнични лечебни заведения в страната, сред които преваляват пациентите от женски пол. Респондентите от трудовоактивната възраст са най-много, което води след себе си много социални и икономически последици, както в личен план за самите тях, така и за обществото като цяло. Обстоятелства, пораждащи потребността от услугата са липса на свободен роднина за гледане на болния и по-добро обгрижване на нуждаещия се от медицинска помощ. Сред основните предимства на услугата анкетираниите изтъкват смяна на превръзки, поставяне на инжекции и други медицински манипулации, посещение от болногледач, сестринско наблюдение, контролен преглед от лекар, санитарни услуги. Медицинската помощ в дома, след приключване на стационарно лечение, се обуславя в случаите на заболявания на опорно-двигателния апарат, проблемите с обгрижването на хората в напреднала възраст и онкологичните заболявания. Респондентите оценяват като най-натоварващи функциите по поддържането на личната хигиена на болния/ възрастния човек, осигуряването на медицинска помощ и транспортирането на болния/ възрастния човек при необходимост. От проучването ясно се вижда, че финансирането на този вид услуга не може да се осъществи без финансовата подкрепа на държавата и неправителствени институции. Установи се, че съществува необходимост от провеждането на

информационна кампания, която да разясни и популяризира възможностите и предимствата на „МПДУ”.

Научни публикации и прояви:

- Воденичаров Ц, Янакиева А, Сиджимова Д, Димитров Т. Потребности от услугата „Медицински патронаж в домашни условия“, 2011, Сп. Здравна политика и мениджмънт, Бр. 4, 2011
- Янакиева А, Сиджимова Д, Димитров Т. Имплементиране на услугата „Медицински патронаж в домашни условия“, Съвременното образование – мисия и визии, под ред. Доц., дпн Д. Тодорина, Благоевград, Дек. 2010 г., Унив. Изд. „Неофит Рилски“, стр. 523-529
- Воденичаров Ц, Янакиева А, Сиджимова Д. Потребности от професионално обучение на специалисти за „Медицински патронаж в домашни условия“, „Висшето образование в България стратегия „Европа 2020“, под ред. Т. Георгиева, Международно Висше Бизнес Училище, Бояна, 2011 г., Издателство МВБУ, стр. 666-672
- Янакиева А, Сиджимова Д, Димитров Т. Имплементиране на услугата „Медицински патронаж в домашни условия“, 35 – годишнина на Югозападен университет „Неофит Рилски“, Благоевград, Дек. 2010 г.
- Воденичаров Ц, Янакиева А, Сиджимова Д. Потребности от професионално обучение на специалисти за „Медицински патронаж в домашни условия“, Осма международна научно – практическа конференция „Преподаване, учене и качество във висшето образование – 2011“, Международно Висше Бизнес Училище, Бояна, 2011 г.

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

Договор 4/2010 Създаване на виртуални модели като част от web-базирания курс „интерактивна биохимия“

Водещ изследовател: Проф. д-р Ганка Петрова Косекова, дб, дпн

Членове на изследователския екип:

- Д-р Таня Монова, дп
- Мария Дюлгерова

Базова организация: МУ-София, МФ, Катедра Медицинска химия и биохимия, Секция Биохимия, Лаборатория по Web-базирано електронно дистанционно и интерактивно обучение – ЛУБЕДИО, 1431 София, ул. Здраве 2, e-mail: gkossekova@abv.bg, gkossekova@mu-sofia.bg

РЕЗУЛТАТИ:

За осъществяване на Web-базирано електронно дистанционно и интерактивно обучение по медицинска биохимия в Медицински университет – София са реализирани следните видове виртуални модели: видеофилми, дублиран видеофилм на български език, аудио записи на български език на анимации от Интернет. Три от видеофилмите илюстрират сложни и скъпи лабораторни техники към раздел „Нуклеинови киселини”: „Изолиране на ДНК от кръв”, „Изследване на чистотата и определяне концентрацията на ДНК”, „Електрофореза на ДНК”.

Други два видеофилма: „Хиперурикемия” и „Разтворимост на пикочна киселина. Действие на алопуринол” към раздела „Обмяна на нуклеотиди” изясняват различни механизми за възникване на хиперурикемия, водеща до подагра и възможност за справяне с подагрена криза. В тези два виртуални модела са комбинирани анимирани схеми на разглежданите процеси с видео кадри от лабораторни експерименти. Дублираният на български език филм обобщава на молекулно ниво ролята на различните видове нуклеинови киселини в клетката. Аудио записите на български език са посветени на репликацията на ДНК (обобщение и детайли), синтеза на РНК (транскрипция) и на ролята на различните РНК за белтъчната биосинтеза. Създадените виртуални модели се използват като нагледно средство по време на лекции, упражнения, както и при самостоятелна работа на студентите.

Научни публикации и прояви:

- Monova T, Alexeev A, Kossekova G. Research Environment for PhD Students in Biochemistry in the Medical University - Sofia. *Turkish Journal of Biochemistry* 36, 2011, № 1, 72-77.
- Монова Т, Константинов О, Косекова Г. Ролята на виртуалните модели в Web-базирания курс „Интерактивна биохимия”, Сборник научни доклади, Международна конференция „Електронно, дистанционно ... или обучението на 21 век”, София, България, 6-8 април, 2011, 281-287.
- Monova T, Alexeev A, Kossekova G. Research Environment for PhD Students in Biochemistry in the Medical University of Sofia. 6th ORPHEUS CONFERENCE 2011 “PhD Quality Indicators for Biomedicine and Health Science”, Dokuz Eylul University, Izmir, Turkey, April 27-30th 2011, p. 62
- Sakelarova T, Monova T. Student’s Attitude toward Virtual Models for E-Learning in Medical Chemistry. *X INTERNATIONAL CONGRESS OF MEDICAL SCIENCES*, Sofia, Bulgaria, May 12-15, 2011, p. 111.

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

МЕДИКО-СОЦИАЛНА ОБЛАСТ „ГРАНТ’ 2011”**Договор 5/2011 Потребности от информация и самопомощ на пациенти при реализиране на промоцията на здравето от специалистите по здравни грижи****Водещ изследовател:** Доц. Колечка Веселинова Шопова, дм**Членове на изследователския екип:**

- Проф. д-р Емилия Георгиева, дм
- Доц.Иванка Стамболова, дм
- Доц.Галина Чанева, дм

Базова организация: МУ-София, ФОЗ, Катедра по здравни грижи, ул. Бяло море 8, София 1527**РЕЗУЛТАТИ:**

Целта на изследването е да се проучат потребностите на пациенти и медицински сестри от информация и самопомощ в дейността по промоция на здравето. Използвани са социологическите методи анкета и интервю. От анкетата с медицинските сестри се установи интерес към информацията за промоция на здравето, която не е достатъчна и конкретна. Изследвани са източниците на информация и нейното качество. Информираността за реализиране на самопомощ е недостатъчна от теоретичен и практически аспект. Нагласите на медицинските сестри към формиране на здравословен стил на живот не са ясно определени предимно под влияние на медицинската практика и някои личностови характеристики. Интервюто с пациентите показва, че само една трета от тях имат насоченост към самопомощ като се предпочита индивидуалната пред груповата форма. Разкрити са някои условия за реализиране на самопомощта и интереса към съответни практики.

Научни публикации и прояви:

- Семинар „Проблеми на промоция на здравето в дейността на медицинските сестри”, 2012, 14 март, гр.София – изнесен доклад
- Шопова К. Отношение на специалистите по здравни грижи към промоцията на здравето. Соц. медицина, 2012

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

Договор 7/2011 Мониторинг на дейността в първичната извънболнична медицинска помощ – организационни проблеми и мениджмънт на времето на общопрактикуващите лекари**Водещ изследовател:** Проф. д-р Кънчо Трифонов Чамов, дм**Членове на изследователския екип:**

- д-р Ралица Златанова-Великова, дм
- Доц. д-р Тихомира Златанова, дм, Катедра по икономика на здравеопазването

Базова организация: МУ-София, ФОЗ, Катедра по здравна политика и мениджмънт, ул. Бяло море 8, София 1527

РЕЗУЛТАТИ:

В рамките на един месец (две седмици през месец август и две седмици през месец ноември) за целите и задачите на проекта са хронометрирани общо 4569 прегледа в десет практики за първична извънболнична медицинска помощ в гр. София, като 1977 пациента са през месец август, а 2592 през ноември, от които:

- За първичен преглед – 636 души през месец август и 1926 души през ноември;
- За вторичен преглед – 1341 души през месец август и 636 души през ноември.

Елементите на събраната информация групираме в три вида дейности:

1. Диагностично-лечебна дейност
2. Здравно-информационна дейност
3. Документална дейност

Диагностично-лечебната работа заема 38,10% от общото амбулаторно време в практиката на ОПЛ при изследването извършено през месец август и 63,07% при проучването проведено през месец ноември. Времето за документална дейност е 54,98% - с около 17% повече от времето за извършване на лечебна дейност през летния период. През зимния период /ноември/ времето за документална дейност е 31,15% - два пъти по-малко от времето за извършване на лечебна дейност. За здравно-информационна дейност лекарите от наблюдаваните практики отделят почти еднакво време през двата изследвани периода от времето за работа в амбулаториите си - 6,92% през август и 5,78% през ноември. Съществува времеви дисбаланс в основните функции на лекарите работещи в ПИМП.

Научни публикации и прояви:

- Zlatanova-Velikova R. Monitoring of the primary health care activities, Journal of International Scientific Publication: Economy & Business, Volume 5, Part 3, 2011 ISSN 1313-2555, Publish at <http://www.science.journals.eu>, pp. 202-208
- Zlatanova T, Zlatanova-Velikova R, Tchamov K. Time budget in primary health care – part 2, Trakia Journal of Sciences, 2012
- Златанова-Великова Р, Златанова Т, Чамов К. Бюджет на времето в първичната извънболнична медицинска помощ – част 1 – сборник към списание „Здраве и наука” /ISSN 1314-3360/
- Zlatanova-Velikova R. Monitoring of the primary health care activities, Десети международен симпозиум „Икономика и бизнес”, Слънчев бряг, 3-7 септември 2011г.
- Златанова-Великова Р, Златанова Т, Чамов К. Бюджет на времето в първичната извънболнична медицинска помощ – част 1, Национална конференция „Здравни грижи – традиции и перспективи”, Медицински колеж «Йорданка Филаретов» - София, 29-30 март 2012 г.
- Zlatanova T, Zlatanova-Velikova R, Tchamov K. Time budget in primary health care – part2, Юбилейна научна конференция с международно участие „30 години висше медицинско образование”, Стара Загора, 21-22 май 2012г.

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

Договор 25/2011 Изследване на нагласите и начините на въздействие върху бъдещите медицински специалисти с оглед предизвикателствата на устойчивото развитие на здравеопазването

Водещ изследовател: Доц. Людмила Найденова Чакърва, дп

Членове на изследователския екип:

- Доц. Силвия Младенова, дм., ФОЗ, катедра Медицинска педагогика
- Доц. Полина Балканска, дм., ФОЗ, катедра Медицинска педагогика
- Гл.ас Ангелина Чешмеджиева, ФОЗ, катедра Икономика на здравеопазването

Базова организация: МУ-София, ФОЗ, Катедра по медицинска етика и право, ул. Бяло море 8, София-1527

РЕЗУЛТАТИ:

Концепцията за устойчивото развитие е изключително важна за всички хора по света. Вече 20 години ООН и водещи специалисти от всички области на знанието се стремят да убедят правителствата и хората, че устойчивостта е единственият начин човечеството да съхрани планетата, която е подложена на екологичен натиск, замърсяване, свръхнаселеност и т.н. Затова ООН обяви декадата 2005-2014 г. за образование за устойчиво развитие с цел да се възприемат нови подходи към проблемите и да се гарантира по-сигурно бъдеще. Здравеопазването е сфера, която като всички други човешки дейности трябва да изработи и се придържа към критерии за устойчивост, които са свързани с: осигуряване населението с медицинска помощ и здравни грижи на добро ниво през целия им живот; здравеопазване, което е справедливо разпределено и което обществото може да си позволи; здравеопазване, което има обществена подкрепа и такива цели, които съответстват на наличните ресурси. Устойчивото развитие не може да се получи от само себе си, а изисква съзнателен избор. Именно затова младите хора трябва да са информирани за принципите, целите, методите и отговорностите на всеки човек с цел да се постигне качествен растеж, а не количествено развитие, което води до неустойчивост. Подготовката на бъдещите медици и здравни професионалисти да участват с дейността и изборите, които ще правят в реализиране на устойчиво здравеопазване, е много важна. Проектът показва, че анкетираните студенти /615 на брой/ разбират насоката, в която трябва да се развива здравната система, за да се приближава към устойчивост. Но в същото време става ясно, че е необходимо целенасочено въздействие, обучение и формиране на умения за това. Младите хора изразяват активна гражданска позиция в подкрепа на инициативи в полза на устойчивото развитие на страната. Установено бе, че ако в преподаването на студентите се включат и проблемите за устойчиво развитие в екологичен, икономически и социален аспект те разбират същността на това, защо и как трябва да се развие здравеопазването, за да бъде в посока на устойчивост.

Научни публикации и прояви:

- Чакърва ЛН. Здравната промоция - основно изискване за устойчивост на здравната система. Scripta Scientifica Medica. Vol.43(7), 2011, pp. (vii) 9 - (vii)11.
- Младенова СМ, Чакърва Л, Чешмеджиева А. Предизвикателства и бариери на устойчивото развитие на здравеопазването в България. Сп. Наука и технологии. Съюз на учените – Стара Загора. Vol.II, No. 1, 2012. Medicine. С.199-203.

- Чакърва ЛН, Младенова С. Обучението по медицинска етика и устойчивост на здравната система. Сп. Наука и технологии. Съюз на учените – Стара Загора. Vol.II, No 1, 2012. Medicine. С.113-117.
- Младенова СМ, Чакърва Л. Студентите от ФОЗ за идеята за устойчиво развитие в здравеопазването. Сп. Управление и образование. У-тет „Проф. д-р Асен Златаров” Бургас
- Чакърва ЛН, Младенова С. Обучението за устойчиво развитие в медицинската сфера, според бъдещите медицински кадри. Сп. Управление и образование. У-тет „Проф. д-р Асен Златаров” Бургас
- Чакърва ЛН, Младенова С, Чешмеджиева А. Етика и устойчиво развитие на здравеопазването. Девета международна научна конференция „Предизвикателства пред съвременната икономика”, МВБУ 22-23 юни 2012 г. Бояна, сборник материали с. 315-322.
- Младенова СМ, Чакърва Л, Чешмеджиева А. Обучение в духа на устойчивото развитие. Девета международна научна конференция „Предизвикателства пред съвременната икономика”, МВБУ 22-23 юни 2012 г. Бояна, сборник материали с. 1157-1162.
- Балканска ПА, Чакърва Л, Младенова С. Компетентното управление като фактор за устойчиво развитие на здравеопазването. Девета международна научна конференция „Предизвикателства пред съвременната икономика”, МВБУ 22-23 юни 2012 г. Бояна, сборник материали с. 305-314.
- Chakarova LN, Mladenova S. Bioethical Aspects of the Concept for Sustainable Development in Healthcare. EACME 25th Annual Conference “Bioethics from a Cross-Cultural Perspective” 15-17 September 2011, Book of abstracts, p. 198.
- Chakarova LN et al. The Concept about Sustainable Development in Healthcare. Fifth Balkan Congress on the History & Ethics of Medicine, 11-15 October 2011, Abstract and Proceedings Book. p. 1134-1139.
- Mladenova SM, Chakarova L, Balkanska P. Ethical Principles and Sustainable Development. Fifth Balkan Congress on the History & Ethics of Medicine, 11-15 October 2011, Abstract and Proceedings Book. p. 1199-1204.
- Mladenova SM, Chakarova L. Integration of students of gypsy origin as a contribution to sustainable development. Societa Ethica Annual Conference August 23-26, 2012 Sibiu, Romania.
- Chakarova LN, Mladenova S. Indicators for sustainability of healthcare from the point of view of students from the faculty of public health in Sofia. Societa Ethica Annual Conference August 23-26, 2012 Sibiu, Romania. /Приета за изнасяне на международна конференция/
- Chakarova LN et.al. Nurse Students Studying at the Faculty of Public Health of MU – Sofia About Sustainable Development of Healthcare. ICNE 13-th International Nursing Ethics Conference Kusadasi, Turkey, 4-6 October 2012

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

Договор 26/2011 Проучване на ефективността на функциониращата Програма на НОИ за профилактика и рехабилитация**Водещ изследовател:** Доц. Пенка Ангелова Маринова, дм**Членове на изследователския екип:**

- Ас. Калина Стефанова
- Ас. Павлинка Добрилова
- Ас. Петя Аспарухова

Базова организация: МУ-София, Филиал Враца, Катедра по медико – социални науки, Враца, Ученически комплекс, Корпус I, ет. 1-2; pmarinova@mbox.contact.bg**РЕЗУЛТАТИ:**

Националната програма за профилактика и рехабилитация е създадена с цел опазване, поддържане и възстановяване на човешкото здраве. Важни фактори за нейното функциониране са информацията за нея, достъпността до нея и качеството на предлаганата услуга, така че здравно осигурените лица да станат нейни ползватели. Направеното проучване установи:

1. Между институциите, имащи отношение към Програмата за профилактика, рехабилитация и отдых на НОИ не съществува електронна комуникация.
2. Потребителите на Програмата имат затруднения при намирането на информацията и при движението между институциите за подготовката на пакета документи и получаване на удостоверението за ползване на Програмата.
3. Сътрудничеството между някои от структурите не съществува или съществува в незначителна степен.
4. Ползвателите на Програмата са предимно лица с едно, повече от едно заболяване и група инвалидност, и по-рядко здрави или с начални симптоми на болеста.
5. Необходимостта от Програмата на НОИ за ПРО е много голяма, но е необходимо да се повишава удовлетвореността от ползването на услугата.

Получените резултати дават основание за следните препоръки:

1. Належащо е създаването на електронна комуникация за да се пести време и енергия на потребители и служители, да се подобри междуинституционалната комуникация и сътрудничество, които в момента нарушават ефективността на Програмата.
2. Диференциация на дейностите в базите на НОИ – една част от тях да се използват от здрави лица за отдых и само промотивна дейност, останалите за профилактика и рехабилитация на вече изявени заболявания.
3. Непрекъснато повишаване квалификацията на работещите за прилагане на професионален подход и повишаване културата на обслужване при всяка една от длъжностите.
4. Подобряване организацията, контрола, условията за престой и хранене при изпълнителите на дейността на Програмата за ПРО.

Научни публикации и прояви:

- Маринова П, Стефанова К, Добрилова П, Аспарухова П. Информационни и комуникационни аспекти на функциониращата Програма на НОИ за профилактика и

рехабилитация. Национална конференция „Здравни грижи – традиции и перспективи”, София, 29.03.2012г. /Приложение 2/

- Маринова П, Стефанова К, Добрилова П, Аспарухова П. Организация и медико-социална ефективност на Програмата на НОИ за профилактика и рехабилитация. Двадесет и девета научнотехнологична сесия „Контакт 2012”, София, 29 юни 2012г. /Приложение 3/
- Маринова П, Аспарухова П, Стефанова К, Добрилова П. Удовлетвореност на потребителите от Програмата на НОИ за профилактика и рехабилитация - под печат в списание „Здравни меридиани”

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

Договор 38/2011 Методика за прилагане на равновесната точка за оптимизиране финансовото състояние на болничните отделения

Водещ изследовател: Проф. д-р Стефан Несторов Гладилев, дм

Членове на изследователския екип:

- Гл.ас. Румяна Янева, дм

Базова организация: МУ-София, ФОЗ, Катедра по икономика на здравеопазването, ул. Бяло море 8, София 1527

РЕЗУЛТАТИ: Изследователският екип в изпълнение целта и задачите на проекта:

Разработихме адаптирана методика, която да позволи адекватно използване на равновесната точка в практическия финансов мениджмънт на болничните отделения чрез баланс на приходите и разходите им. Определихме равновесния брой пациенти, които трябва да се лекуват през плановата 2011 година, под който хирургичните отделения ще започнат да губят, и над който ще формират печалба – 2 596. Определихме и броя пациенти, приходите от които покриват постоянните разходи на разглежданите отделения – 1 749. Разчетите показват, че при намаление само на средния престой от 6.8 на 6.4 дни хирургичните отделения биха имали печалба от 78 633.91 лв. Съпоставихме извършените разходи на отделенията от болницата за разглежданата 2010 г. и получените приходи и доказахме, че разходите за болнично лечение по хирургичните клинични пътеки в по-голямата си част са между 66.67% и 68.97% повече от приходите от НЗОК. Вследствие на настъпилата икономическа криза и свързаното с това намаление на приходите от НЗОК, Столична община и МЗ, мениджмънтът на Пета МБАЛ София постига намаление в края на разглеждания период на средния разход за: един леглоден, един лекарствен ден за медицински консуматив, което показва, че ръководството ѝ е положило усилия за справяне с неконтролируемото изписване на медикаменти.

Научни публикации и прояви:

- Янева Р, Гладилев СН, Кацаров ВМ и др. Проследяване развитието при медико-статистическите показатели в отделения на Пета многопрофилна болница за активно лечение-София, Международно научно on-line списание „Наука и технологии”. „Съюз на учените - Стара Загора . 2012; 2(1):184-188

- Yaneva R, Katzarov VM, Application of the Method of Break-even Point for Optimizing the Financial Condition of Hospital Departments. *J Int Sci Publ Economy & Business*. 2011; 5(3): 248-254
- Yaneva R, Katzarov VM. Dynamics of Basic Planning Indicators of the Surgical Wards of Fifth Multiprofile Hospital for Active Treatment-Sofia AD. *Scripta Scientifica Medica*, Medical University, Varna. 2011; 43(7): 195-197
- Yaneva R, Gladilov SN, Katzarov VM et al. The Development of Basic Economic Indicators in the Surgical and Gastroenterological Wards of Fifth Multiprofile Hospital for Active Treatment – Sofia JSC, *Trakia Journal of Sciences*, 2012
- Yaneva R, Gladilov SN, Katzarov VM et al. Comparison between the Real Price for Medical Services in the MultiProfile Hospital for Active Treatment and the Price, Paid by the National Health Insurance Fund, *J Int Sci Publ Economy & Business* 2012
- Янева Р, Гладиллов СН, Кацаров ВМ и др. Динамика на основни показатели за организация на болничното обслужване на гастроентерологично отделение в Пета МБАЛ София ЕАД, сб. Девета международна научна конференция „Предизвикателства пред съвременната икономика – 2012“, МВБУ, 2012, 335-344 с.
- Янева Р, Кацаров ВМ. Динамика на икономическите показатели в Градските многопрофилни болници за активно лечение, сборник към списание „Здраве и наука” /ISSN 1314-3360/
- Янева Р, Кацаров ВМ. Динамика на икономическите показатели в Градските многопрофилни болници за активно лечение. Национална конференция за преподаватели и студенти на тема „Здравни грижи - традиции и перспективи” в Медицински колеж „Йорданка Филаретова“- София. София. 29-30 март 2012 г.
- Янева Р, Гладиллов СН, Кацаров ВМ и др. Проследяване развитието при медико-статистическите показатели в отделения на Пета многопрофилна болница за активно лечение-София. XX-ра Международна научна конференция на Съюза на учените. Стара Загора. 7-8 юни 2012 г.
- Янева Р, Гладиллов СН, Кацаров ВМ и др. Динамика на основни показатели за организация на болничното обслужване на гастроентерологично отделение в Пета МБАЛ София ЕАД. Девета международна научна конференция „Предизвикателства пред съвременната икономика“. Бояна. 22-23 юни 2012. 335-344.
- Yaneva R, Katzarov VM. Application of the Method of Break-even Point for Optimizing the Financial Condition of Hospital Departments. 10th International Symposium “Economy & Business”. Sunny Beach. 3–7 September 2011. 248-254.
- Yaneva R, Katzarov VM. Dynamics of Basic Planning Indicators of the Surgical Wards of Fifth Multiprofile Hospital for Active Treatment-Sofia AD. *Scripta Scientifica Medica*. Medical University Prof. Dr. Paraskev Stoyanov. Proceedings of the 10 Years Anniversary Conference “Toward Healthcare Based on Knowledge and Scientific Results”. Varna. October 7-8 2011. 304-305.
- Yaneva R, Gladilov SN, Katzarov VM et al. The Development of Basic Economic Indicators in the Surgical and Gastroenterological Wards of Fifth Multiprofile Hospital for Active

Treatment – Sofia JSC. Scientific Anniversary Conference with International Participation “30 years Higher Medical Education, Stara Zagora”. Stara Zagora. May 21-23, 2012.

- Yaneva R, Gladilov SN, Katzarov VM et al. Comparison between the Real Price for Medical Services in the MultiProfile Hospital for Active Treatment and the Price, Paid by the National Health Insurance Fund. 11th International Symposium “Economy & Business”. 1–5 September 2012. Sunny Beach.

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

Договор 4/2011 Проучване на мнението на професионалистите по здравни грижи относно потребностите на населението от услугата „медицински патронаж в домашни условия

Водещ изследовател: Проф. д-р Цекомир Влайков Воденичаров, дмн

Членове на изследователския екип:

- Ас. д-р Антония Янакиева, дм
- Доц. д-р Магдалена Александрова, дм
- Гл. ас. д-р Ралица Златанова-Великова, дм
- Тодор Димитров, Отдел студентско образование, Деканат, ФОЗ

Базова организация: МУ-София, ФОЗ, Катедра по здравна политика и мениджмънт, ул. Бяло море 8, София 1527

РЕЗУЛТАТИ:

Проучването е проведено сред 400 специалисти, работещи в лечебни заведения на територията на Република България в периода септември 2011 г. - януари 2012 г. Проучването установи, че 74,2 % от анкетираните познават тази услуга. Те имат следните професии: повече от половината специалисти са медицински сестри (58,4 %), втората голяма група са лекарите (13,2 %), следвани от акушерките (8,8 %). Мнението на анкетираните относно услугите, които се включват в дейността „медицински патронаж в домашни условия” е свързано основно с домашни посещения и наблюдение от медицинска сестра (74,7 %), посещение от социален работник (60,9 %), наблюдение от лекар (52,9), смяна на превръзки, поставяне на инжекции и др. (49,1 %), посещение от болногледач (44,9 %), посещение от рехабилитатор (42,4 %), извършване на санитарни услуги (33,6 %), посещение от психолог (32,6 %), извършване на рехабилитация и лечебна физкултура (30,6 %), наблюдение от акушерка (27,3 %), извършване на дейности по социална адаптация и реинтеграция (23,8 %), осигуряване на сестрински пост (20,3 %), извършване на консултативен преглед от специалист (19,8 %), извършване на промивки (19 %), осъществяване на дейности по психичната адаптация на пациентите (17,8 %) и други (2 %). Анкетираните посочват като подходящи следните организации за предоставяне на тази услуга: лекар и медицинска сестра срещу заплащане (42,9 %), дом за социални грижи (38,6 %), личен лекар и лечебно заведение (36,1 %), боногледач срещу заплащане (27,8 %), доброволни здравноосигурителни дружества (26,3 %), Българският червен кръст (25,6 %), една пета смятат, че неправителствени специализирани организации трябва да се специализират в тази дейност (21,1 %).

Научни публикации и прояви:

- Янакиева А, Златанова-Великова Р. Патронажно обслужване през призмата на медицинските специалисти, Национална конференция „Здравни грижи – традиции и перспективи”, Медицински колеж «Йорданка Филаретов» - София, 29-30 март 2012 г.
- Yanakieva A, Zlatanova-Velikova R. Medical patronage in home conditions, Единадесети международен научен симпозиум „Икономика и бизнес”, Слънчев бряг, 1-5 септември 2012г

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

Договор 37/2011 Интранет система за дидактически тестове за целите на обучението в медицински колеж

Водещ изследовател: Доц. д-р, Вихрен Николаев Петков, дм

Членове на изследователския екип:

- Инж. д-р Стефан Великов
- д-р Ралица Златанова-Великова, дм, ФОЗ, Катедра „Здравна политика и мениджмънт”
- Доц. д-р Тихомира Златанова, дм, ФОЗ, Катедра „Икономика на здравеопазването”
- Доц. д-р Йордан Пашов, дм
- Доц. д-р Димо Кръстев, дм
- Спартак Янакиев
- д-р Дарина Димитрова
- Тамара Петринска

Базова организация: МУ-София, Медицински колеж „Йорданка Филаретова”, ул.„Йорданка Филаретова” № 3

РЕЗУЛТАТИ:

Реализираната информационна система за въвеждане и конструиране на дидактически тестове. дава възможност за обогатяване на преподаването, проведено в Медицинския колеж: „Йорданка Филаретова” - София. Тя гарантира обективна и напълно безпристрастна оценка на знанията на учениците и човешкия фактор в оценката на учителя е изключен напълно. Системата предоставя възможности за:

- повишаване ефективността и качеството на обучение (придобитите знания - критерий за доброто преподаване);
- повишаване на ефективността на учители и ученици - те ще имат достъп до системата, както в интранет и интернет (по всяко време и без ограничения);
- Web-базирана система води до икономии на ресурсите - финансови и време.

Липсата на опит при работа с електронни платформи за контрол и оценка на знанията, значително затрудни преподавателите включени в изследването. Независимо от това, възможността за многократно използване на вече въведената информация, възможността за нейното по-бързо корегирание и за конфигуриране на извършвания контрол са причина повече от 80% от преподавателите да изберат електронната форма за контрол и оценка.

Предоставянето на възможност обучаемите сами да проверяват отговорите на своите състуденти открива нова насока и възможност за обучение от методична гледна точка. Използването на електронните тестове стимулира умения за самоорганизиране от страна на обучаемия, което има и възпитателен ефект в общество в което достъпът до информация и информационни средства нараства с всеки изминат ден.

Научни публикации и прояви:

- Velikov St. Virtual learning environment in Medical college – Sofia”, J Int Sci Publ: Economy & Business, Volume 5, Part 3, 2011, pp. 260-265
- Великов Ст, Златанова-Великова Р, Петков В, Златанова Т. Е-обучение предизвикателство и перспективи в Медицински колеж София, 2012, Инфодент-БГ „Здраве и наука”
- Великов Ст, Златанова-Великова Р, Петков В. Анализ на използването на електронни тестове при обучение в Медицински колеж, 9-та международна конференция ”Преподаване, учене и качество на висшето образование”, Бояна, 22-23 Юни 2012.
- Stefan Kolev Velikov, Virtual learning environment in Medical college - Sofia, 10th International Conference “Economy & Business, Sunny Beach, Bulgaria, September 3-7 2011.”
- Ст. Великов, Р Златанова-Великова В.Петков, Анализ на използването на електронни тестове при обучение в Медицински колеж, 9-та международна конференция ”Преподаване, учене и качество на висшето образование”, Бояна, 22-23 Юни 2012.

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

Договор 39/2011 Епидемиологично проучване на зъбно-челюстните деформации и необходимостта от ортодонтско лечение при българи в периода от смесено до постоянно съзъбие

Водещ изследовател: проф. д-р Вера Борисова Крумова, дм

Членове на изследователския екип:

- Гл. ас. д-р Владимир Петрунов

Базова организация: МУ-София, ФДМ, Катедра по ортодонтия, бул. "Георги Софийски" № 1, София, 1431

РЕЗУЛТАТИ:

Зъбните ротации се срещат при 74% от децата Зъбните транслазии и инклинации се срещат при около 30% от децата Диастемата се среща при 31% от децата в горна зъбна дъга и при 9,6% в долна зъбна дъга. При 20% от децата не се откриват оклузални отклонения. Сагиталните отклонения в оклузията се срещат при 33,6% от децата във фронта и при 33,4% в страничния участък. От сагиталните отклонения във фронта при 26% от децата се среща овержет, а останалите отклонения са под 5%. Дистална захапка се наблюдава при 32% от децата. Зъбен клас II, подклас 1 се среща при 68,3% от децата с дистална захапка (12,6% от всички деца), а клас II, подклас 2 при 31,7% от децата с дистална захапка (5,8% от всички деца).

Медиална захапка открихме при 1,3% от децата. При 22% от децата се срещат трансверзални отклонения в страничния участък, като при 8,4% откриваме едноименна туберкулна захапка, при 9,6% - кръстосана захапка, при 3,5% - разноименна туберкулна захапка и при 0,5% - лингвална захапка. Дълбоката захапка съставлява 21,3%, ръбцовата - 3,2% и отворената захапка 2%. Отворена захапка в страничния участък се среща под 0,5%.

Научни публикации и прояви:

- Петрунов Вл. Методи за епидемиологична оценка на зъбно-челюстните деформации. Част 1: Ортодонтски индекси - изисквания, Ортод. преглед, 2012; 14(1): 5-9
- Петрунов Вл. Методи за епидемиологична оценка на зъбно-челюстните деформации. Част 2: Индекси за определяне необходимостта от ортодонтско лечение, Ортод. преглед, 2012; 14(1): 10-5
- Петрунов Вл, Илиева Ю. Релационна база данни за събиране и съхранение на данните от епидемиологично изследване на оклузалните отклонения, Здраве и Наука, 2012;2(2): 40-3
- Петрунов Вл. Епидемиологично проучване на сагиталните отклонения в оклузията във фронталния участък при деца от 7 до 14 годишна възраст, Орална презентация, Тържествена научна сесия, посветена на 20 - годишнина от основаване на К-ра "Обществено дентално здраве" 12.05.2012г

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

Договор 8/2011 Разработване на фармакотерапевтичен и фармакотехнологичен план за оптимизиране на лекарствената терапия при пациенти в детска възраст

Водещ изследовател: Проф. Валентина Боянова Петкова, д.ф.

Членове на изследователския екип:

- Доц. Милен Димитров, дф
- Доц. д-р Ирина Николова, дм
- Ас. Станислава Йорданова
- Велислава Георгиева, докторант

Базова организация: МУ-София, ФФ, Катедра по организация и икономика на фармацията, София 1000, ул.Дунав 2

РЕЗУЛТАТИ:

Децата, както и възрастните имат право да получат лекарствена терапия, която да задоволи нуждите им и която да е съобразена с тяхната възрастова група. От огромно значение е да се подчертае фактът, че децата са специфична група пациенти и тяхното лекарствено лечение не трябва да се състои в механично намаляване на дозировката за възрастни. Това проучване изучава особеностите на фармацевтичните грижи за деца, фармакотерапията и начините за подобряване ѝ при пациенти в детска възраст. Резултатите от него потвърждават предварително формулираните работни хипотези, а именно че фармакотерапията на пациенти-деца в България съответства на европейските терапевтични ръководства. Фармакотерапията на пациенти-деца се оптимизира благодарение на фармацевтичните грижи, които се оказват в

българските аптеки; както и фармакотерапията на деца-пациенти зависи от вида на лекарствената форма. Фармацевтичните производители следва да обърнат повече внимание на тази възможност за рационализиране на лекарствената употреба особено при лекарствата за лечение на деца, защото разнообразието на вкусове, аромати, форми и цветове, съобразено с възрастовата специфика на децата би довело до рационална лекарствена употреба.

Научни публикации и прояви:

- Петкова В, Ибрахим А, Йорданова Ст, Вълчанова В, Андреевска К, Петкова МВ, Ибрахим А, Йорданова Ст, Вълчанова В, Андреевска К, Димитров М. Анализ на лекарствената терапия при пациенти в детска възраст, , Здравна политика и мениджмънт, 2011, том 11, №5, 16-20
- Dimitrov M, Petkova V, Andreevska K, Lambov N. Utilization of statistical methods for evaluation and optimization of drug release rate from hydrogel tablets containing low dose acetylsalicylic acid, full text proceedings of the 15th Panhellenic Pharmaceutical Congress, Athens, 2011, PK033
- Dimitrov M, Petkova V, Andreevska K, Lambov N. Pilot studies on development of modified drug release tablets containing low dose acetylsalicylic acid, full text proceedings of the 15th Panhellenic Pharmaceutical Congress, Athens, 2011, PK034/available on CD-ROM/;
- Petkova V, Valchanova V, Ibrahim A, Nikolova I, Danchev N, Dimitrov M. Marketing approaches for OTC analgesics in Bulgaria, Biotechnology & Biotechnological Equipment (26) 2012 No 2, 2900-25
- Петкова В, Димитров М. Педиатрични лекарствени форми-регулаторни изисквания и фармако-технологични подходи, Симелпрес, София, 2012, ISBN 978-954-2918-53-0
- Ламбов Н, Димитров М, Петкова В. Педиатрични лекарствени форми - анализ на европейското законодателство, XII Национална конференция за ОПЛ и педиатри с международно участие, Слънчев бряг, 22-24.05.2011г., сс.14
- Петкова В, Димитров М, Йорданова С. Разработване на фармакотерапевтичен план за оптимизиране на лекарствената терапия при пациенти в детска възраст, Националната конференция за преподаватели и студенти на тема „Здравни грижи - традиции и перспективи”, 29 - 30 март 2012г., София
- M Dimitrov, Petkova-Dimitrova V, Lambov N, Voicheva C. The influence of taste, smell, color and shape of drugs on children compliance. 8th World Meeting on Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology, Istanbul, Turkey, 19th to 22nd March 2012, P94
- Петкова В, Димитров М, Войчева Хр, Ламбов Н. Възможности за оптимизиране на лекарствената терапия при пациенти в детска възраст, XIII Национална конференция за ОПЛ и педиатри с международно участие, Слънчев бряг, 23-25.05.2012г.

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

Договор 11/2011 Фармакоикономически анализ на разходите за амбулаторна фармакотерапия на пациенти с диабет тип 1**Водещ изследовател:** доц. Мона Цонева Стефанова, дф**Членове на изследователския екип:**

- доц. Асена Стоименова, дф
- гл.ас. Маноела Манова, дф
- гл.ас. Александра Савова, дф
- Мария Димитрова, докторант
- Светла Георгиева, докторант
- Мария Камушева, докторант

Базова организация: МУ-София, ФФ, Катедра по организация и икономика на фармацията, София 1000, ул.Дунав 2**РЕЗУЛТАТИ:**

Цел на проучването е да се изчислят директните медицински разходи на диабета за пациентите на инсулин от гледна точка на НЗОК. Проучването е 6 месечен проспективен анализ на разходите за пациенти с диабет тип 1 и тип 2 които са на инсулин или комбинирана с инсулин терапия. Събрани са данни за антидиабетчните лекарства, съпътстващи заболявания, медицински изделия и хоспитализации за диабета и неговите усложнения. Цените са по ПЛС и цени на НЗОК. Цените са за 2011 година. Обхванати са 430 (254 тип 2) пациенти. Общите разходи за пациент на година варират между 700 – 1300 лв., като 57% са разходи за хоспитализации. Разходите за антидиабетни лекарства са 23%, за медицински изделия са 4%, за извънболнично лечение на усложнения и съпътстващи заболявания са 16%. Статистически значима разлика се наблюдава между разходите по региони, като най-висока е стойността в столицата. По възрастови групи разходите за антидиабетни лекарства се различават: 31% в групата 20-44 години, 29% в 45-59 години и 19% за пациенти над 60 годишна възраст. Хоспитализациите поради диабет и усложнения са 61% в най-високата възрастова група, и 44% в най-ниската. Това проучване потвърждава, че диабета е скъпоструващо заболяване с най-високи разходи за лечение на усложненията като част от общите разходи.

Научни публикации и прояви:

- Doneva M, Valov V, Borissova AM, Tankova Tz, Savova A, Petrova G, Czeck M. Cost of diabetes in insulin-treated patients in Bulgaria. 15th Annual European Congress, Berlin, 3-7 November 2012. Value in health, 2012; 15(7): PHS87 http://www.ispor.org/research_study_digest/details.asp

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

Договор 12/2011 Проучване на постмаркетинговото наблюдение на лекарствата и връзката с е-Маркетинг – възможности за обучение и въвеждане в практиката в България**Водещ изследовател:** доц. Илко Николаев Гетов, дф**Членове на изследователския екип:**

- Гл.ас. Евгени Григоров
- Ас. Емилия Насева, ФОЗ, Катедра по икономика на здравеопазването
- Веселина Стойнова, докторант
- Димитър Манолов, докторант
- Христина Лебанова, докторант
- Милена Дитова, студент
- Цветелина Тодорова, студент
- Богослава Стефанова, студент
- Йоанна Цонева, студент

Базова организация: МУ-София, ФФ, Катедра по организация и икономика на фармацията, София 1000, ул. Дунав 2

РЕЗУЛТАТИ:

Дейностите за постмаркетингово наблюдение на лекарствата в България не са достатъчно добре развити, независимо от съществуващата законодателна основа. Целта на проекта е да изследва влиянието на фактора обучение за подобряване на участието в постмаркетинговото наблюдение на лекарствата и готовността за използване на възможностите за е-маркетинг от страна на медицинските специалисти в България.

Задачите, които бяха реализирани в рамките на проекта се свеждат до разработването на учебителни материали за НЛР и за постмаркетинговото наблюдение на лекарствата, провеждане на теренно проучване на отношението и готовността за участие на лекари от амбулаторната практика – общопрактикуващи и специалисти и разработване на Web базирана платформа за обучение и използване на е-маркетинг, като инструмент за подобряване нивото на съобщаване на НЛР в България от медицинските специалисти.

Проведените проучвания и въздействие потвърждават, че:

- анкетираните, които твърдят, че познават системата за съобщаване на НЛР в края на проучването са значително повече;
- 90% от участниците смятат получените материали за полезни за тяхната практика.
- 98% от лекарите използват интернет ($\frac{3}{4}$ по-малко от 10 часа седмично).
- широката употреба на сайтовете на чужди езици, дава много по-добра перспектива и навременен достъп до най-новата и най-актуалната информация и означава, че всяка е-маркетинг кампания трябва да бъде глобална (многоезична).

Научни публикации и прояви:

- Безопасност на лекарствата – наръчник за откриване и съобщаване на нежелани лекарствени реакции, Защо медицинските специалисти трябва да действат?, брошура на СЗО 2002, превод и адаптация, София, 2011.
- Учебителен пакет с материали за проследяване на лекарствената безопасност за медицински специалисти, CD-ROM, София, 2011.
- Стойнева В, Лебанова Хр, Григоров Е. Характеристика на факторите, обуславящи ниската степен на докладване на нежелани лекарствени реакции в България, Здравна политика и мениджмънт, 2011 (11), 4, 97-102.
- Манолов Д, Григоров Е, Гетов И. Фармацевтичен онлайн маркетинг: настояще и бъдещи тенденции, Здравна политика и мениджмънт, 2011 (11), 6, 35-9.

- Григоров Е, Насева Е, Стойнева В, Лебанова Х, Гетов И. Методологичен подход на медико-социално проучване за нуждите на постмаркетинговия лекарствен мониторинг, Социална медицина, 2012 (**14**), 2-3.
- Manolov D, Getov I, Naseva E. Practical approach to study medical doctors' habits and attitude to Internet, International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research, 17(1) 2012, number 01, 1-6, ISSN 0976-044X.
- Stoyneva V, Getov I, Naseva E, Lebanova H, Grigorov E. Physicians' Knowledge and Attitude towards Adverse Event Reporting System and Result to Intervention – Randomized Nested Trial among Bulgarian Physicians, Medicinski Glasnik 2013;Vol 10 No 2.
- Lebanova H, Manolov DK, Getov I. E-marketing – new routes to approach physicians and patients, 5th Congress oh pharmacy of Macedonia with international participation, Ohrid, Macedonia, 21-25 September 2011, PP-57, Macedonian Pharmaceutical Bulletin, 57 (Suppl) 2011.
- Лебанова Хр, Гетов И. Как да подобрим съобщаването на НЛР, съгласно новите регулаторни изисквания в ЕС?, постер на XIII-та Национална конференция за ОПЛ и педиатри с международно участие, Слънчев бряг, 24-26 май 2012.
- Manolov D, Todorova T, Grigorov E. In-site investigation of the purposes for which the medical doctors in Bulgaria use internet, 11th International Congress of Medical Sciencies for students and young doctors, Sofia, May 03-06, 2012.
- Manolov D, Stefanova B, Grigorov E. Self-assessment study for the time spent in Internet by medical doctors in Bulgaria, 11th International Congress of Medical Sciencies for students and young doctors, Sofia, May 03-06, 2012.
- Информационна среща за представяне на резултатите от проекта, проведена на 14/05/2012, Фармацевтичен факултет, София.
- Lebanova H, Naseva E, Grigorov E, Stoyneva V, Getov I. In-site measuring of the role of educational package to increase GPs' awareness of ADR reporting system, 28th International conference on Pharmacoepidemiology and Therapeutic risk management, Barcelona, Spain, 23-26 August 2012, oral presentation, ID 750459.
- Project web-site: www.pharmacoeppi.info

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

**КОНКУРС „МЛАД ИЗСЛЕДОВАТЕЛ 2010” И „МЛАД
ИЗСЛЕДОВАТЕЛ 2011”**

МЕДИКО-БИОЛОГИЧНА ОБЛАСТ „МЛАД ИЗСЛЕДОВАТЕЛ 2010”**Договор 6-Д/2010 Взаимодействие на неврпептидите MIF-1 и TYR-MIF-1 с канабиноидната система при имобилизационна стрес-индуцирана аналгезия****Изпълнител:** Христина Христова Ночева, редовен докторант**Научен ръководител на изпълнителя (докторант):**

- Проф. д-р Адриана Иванова Бочева, дм

Базова организация за изпълнение на проекта: МУ-София, МФ, Катедра по патофизиология, София 1431, ул. „Здраве” 2, e-mail dr_inna@yahoo.com**РЕЗУЛТАТИ:**

Стресогенните фактори модулират ендогенната опиоидна система. Аналгезията, индуцирана при стрес, е феномен, наречен стрес-индуцирана аналгезия (SIA) и притежава опиоидна и неопиоидна компоненти. Литературният анализ показва, че болковата перцепция зависи не само от опиоидната, но и от канабиноидната модуляция. Ключова роля в медиацията и/или модуляцията на поведенчески, неврохимични, невроендокринни, невроимунни и молекулярни отговори към стрес има ендоканабиноидната система. Пептидите MIF-1 и Туг-MIF-1 се свързват както с опиоидни рецептори, така и със свои специфични места в мозъка, т.е. притежават опиоидни и антиопиоидни ефекти. До този момент в достъпната ни литература не намерихме данни за ефектите на MIF-1 и Туг-MIF-1 върху канабиноидната система при SIA.. Целта на научен проект е да се изучи взаимодействието на MIF-1 и Туг-MIF-1 с канабиноидната система при имобилизационна стрес-индуцирана аналгезия (ISIA). Експериментите бяха проведени върху мъжки плъхове Wistar. Бяха използвани ноцицептивни тестове (raw-pressure и hot-plate) след модел на имобилизационен стрес. Резултатите показаха, че MIF-1 и Туг-MIF-1 (в доза 1 mg/kg, i.p.) подтиснаха статистически достоверно ISIA. При въвеждането им с агонист или антагонист на СВ1-рецепторите MIF-1 и Туг-MIF-1 понижиха SIA. При инжектиране на AM251 на претретиран с налоксон (1mg/kg, i.p.) животни се наблюдаваше статистически достоверно понижение на ефектите им. Следователно, опиоидергичната система също е въввлечена при имобилизационна стрес-индуцирана аналгезия.

Научни публикации и прояви: Няма приложени

*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 8-Д/2010 Генетични маркери с прогностична стойност при малигнени глиални тумори**Изпълнител:** Гергана Стефанова Станчева, редовен докторант**Научен ръководител на изпълнителя (докторант):**

- Проф. Д-р Ваньо Иванов Митев, дбн

Базова организация: МУ-София, МФ, Център по Молекулна Медицина, Катедра “Медицинска Химия и Биохимия”, ул. “Здраве” № 2, София 1431

РЕЗУЛТАТИ:

Мозъчни тумори, по-специално глиомите, се характеризират с висока смъртност. Анализ на глиални тумори през 2009 година разкри соматични мутации в гените, кодиращи изоцитрат дехидрогеназа изоформи 1 (IDH1) и 2 (IDH2), които възникват рано в прогресията на мозъчните неоплазии и много рядко при други тумори, са свързани с добра прогноза. Генетичните аберации открити в *IDH1* и *TP53* при изследваните тумори са свързани с добра прогноза. IDH1 мутации бяха открити в 12 (24%) глиоми, всички с G>A замяна в мястото за свързване на изоцитрата (R132) - позиция 395. Мутация в IDH2 не беше намерена. Аберации в *TP53* бяха открити в 14 (28%) тумора. Седем (58%) от тях носеха и IDH1 мутация. Пациенти с мутации в IDH1 и TP53 са по-млади (средна възраст 35г.), отколкото тези с отклонение само в един ген (49,5г.) или без мутация (55г.; $p = 0,016$). Средната преживяемост на пациентите, носещи мутации в двата гена е 44,3 месеца в сравнение при тези с мутация в един от гените и без мутация – 11,9 и 7,3 месеца, съответно ($p=0,04$). Нашите резултати показват по-добра преживяемост на пациентите при наличие на мутации в *IDH1* и *TP53* и възможността да се прилагат като прогностични биомаркери при българските пациенти с глиоми.

Научни публикации и прояви:

- Stancheva GS, Goranova T, Laleva M, Kamenova M, Mitkova A, Velinov N, Kaneva R, Poptodorov G, Mitev V, Gabrovsky N. *IDH1*, *IDH2* and *TP53* mutations in Bulgarian patients with glial tumours. Poster presentation. European Human Genetics Conference 2011, Amsterdam, The Netherlands, 28-31 May 2011. /Eur J Hum Genet, 2011, 19 (suppl 2): 198, P06.042/

*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/2010 Изследване честотата на носителство на мутации в интрон 7 и екзон 8 на SYCP3 гена при жени с повече от 2 спонтанни аборта

Изпълнител: Андрей Венциславов Киров, редовен докторант

Научен ръководител на изпълнителя (докторант):

- Проф. Д-р Ваньо Иванов Митев, дбн

Базова организация за изпълнение на проекта: МУ-София, МФ, Катедра по медицинска химия и биохимия, ул. Здраве 2, София 1431, andrey_kirov@mail.bg

РЕЗУЛТАТИ:

Настоящото изследване е насочено към рисковата група жени с повтарящи се спонтанни аборти. Базирайки се на предишни публикации колективът насочи вниманието си към търсенето на мутации в екзон 8 и част от интрон 7 на SYCP3 гена.

Изследвани бяха 25 пациента с повече от два спонтанни аборта или поне една бременност с хромозомна патология. Подбраната група е прескринирана за „класическите“ полиморфизми (що се касае до фактори на кръвосъсирването): р. R506Q (Фактор V), с.20210G/A (протромбин) и генотип 4G/5G (PAI-1; SERPIN-1), които имат отношение към спонтанни аборти. Като контроли бяха използвани 30 пациента без спонтанни аборти и поне едно здраво дете.

В тази добре охарактеризирана група български пациенти не се откриват мутации в горещия регион на SYCP3 гена. Тези резултати, както и друга публикация от изминалата една година са в противоречие на публикуваните по рано данни за асоциация между горепосочените мутации в SYCP3 гена и повишен риск към спонтанни аборти. В стремежа си да изясним причината за голямия брой спонтанни аборти/хромозомни патологии в изследваната група жени включихме допълнителни маркери за изследване (I/D полиморфизма в ACE гена и р.Val34Leu полиморфизма в F13A1). Изследваната група рискови жени беше разширена с още 28 пациента. Получените резултати бяха комплексно анализирани заедно с вече известните резултати от прескринирането на групата относно 4G/5G полиморфизма в PAI-1. Изследваната група показва честота на носителство на D/D генотип по ACE 35.8%. При 13/53 (24.5%) от изследваните пациенти се среща комбиниран генотип 4G/5G (PAI-1), I/D (ACE), а комбиниран хетерозиготен генотип по трите полиморфизма се открива при 4 пациента (7.6%). Проведените молекулярно генетични анализи показаха генетично предразположение към спонтанни аборти при висок процент от изследваната група жени - 32 от общо 53 (60.4%) изследвани жени.

Въпреки високата специфичност на селектираната група и провеждането на допълнителни анализи, настоящото проучване допринася само в известна степен за разясняване на риска от спонтанни аборти. Категоричен отговор защо при някои жени се случват повече от три спонтанни аборта, все още няма. Поради това е необходимо непрекъснато разширяване на изследваните рискови фактори и тяхното комплексно интерпретиране.

Научни публикации и прояви: Няма приложени

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 9-Д/2010 Анализ на полиморфни варианти в гени с ниска пенетрантност, свързани с повишен риск за развитие на рак на гърдата

Изпълнител: Румяна Иванова Додова, редовен докторант

Научен ръководител на изпълнителя (докторант):

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

Базова организация за изпълнение на проекта МУ-София, МФ, Катедра по „Медицинска химия и биохимия“, Център по молекулярна медицина, ул. Здраве 2, София

1431 r.dodova@mmcbg.org; rumianadodova@abv.bg

РЕЗУЛТАТИ:

При голяма част от пациентите с фамилен рак на гърдата не се откриват мутации в основните локуси, асоциирани с развитието на заболяването. Вероятно предразположението към този тип рак се определя от голям брой локуси, всеки с индивидуален малък ефект върху риска за развитието на болестта. Ние проведохме изследване от типа случаи–контроли при осем полиморфни варианта, асоциирани с рак на гърдата в големи геномни проучвания. Изследваната група включваше 191 пациентки с фамилен рак на гърдата и 151 здрави контроли. Генотипирането беше извършено с помощта на TaqMan технология (Applied Biosystems), и резултатите бяха анализирани с Plink и VassarStat софтуер. Три полиморфизма, rs2981579 rs2981582 в *FGFR2* гена и rs3757318 в *Sborf9* показаха асоциация с риска от развитие на рак на гърдата. Генотипът А/А в rs2981579 (OR = 1.668; p = 0.007) и генотипът АА в rs2981582 (OR = 1.782; p = 0.005) се свързват с повишен риск за заболяването. Хомозиготното носителство на G алел в rs3757318 също беше асоциирано с повишен риск (OR = 1.678; p = 0.03), а носителството на генотип А/G вероятно има протективен ефект. Полиморфизми rs1056836, rs4973768, rs889312, rs2180341 и rs3803662 не показаха статистически значима асоциация с рака на гърдата в изследваната група.

Научни публикации и прояви:

- Dodova R et al. Analysis of polymorphisms in low-penetrance genes associated with high risk of breast cancer, Poster presentation, The European Human Genetics Conference, 2012

*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/2010 Имунохистохимични и генетични експресионни маркери при първични малигнени епителни белодробни тумори

Изпълнител: д-р Дора Маринова Маринова, редовен докторант

Научен ръководител на изпълнителя (докторант):

- Доц. д-р Владимир Николаевич Максимов, дм

Базова организация за изпълнение на проекта МУ-София, МФ, Клиничен център по белодробни болести, Университетска Специализирана Болница за Активно лечение по Белодробни Болести „Св. София”, I^{ba} терапевтична клиника, ул. „акад. Иван Гешов” №19, гр. София-1431

РЕЗУЛТАТИ:

Изследван е оперативно-резекционен материал от 138 пациента претърпели операция за първични белодробни карциноми. 68 са изследвани имунохистохимично за Cytokeratin, TTF-1, alphaV-crystallin и Hsp27, и с генно-експресионен анализ (ГЕА) на EGFR, MINA53 и MEN1;37–само имунохистохимично(общо 150);33–само ГЕА(общо 101). Анализирани са хистология, рTNM-стадий, имунохистохимична експресия, ГЕА. Цитоплазмена експресия на Hsp27 се установи в 97% от туморите, а ядрена експресия: едроклетъчен невроендокринен карцином(ЕКНЕК)-100%, дребноклетъчен карцином(ДКБД)-50%, плоскоклетъчен

карцином(ПК)-50%, аденокарцином(АК)-35%, карциноиди(КТ)-29% ($p < 0.001$). Ядрена експресия на alphaB-crystallin се установи в 99%, а цитоплазмена – при 23% (65%-АК, 17%-КТ, 10%-ПК, 10%-ЕКНЕК, 5%-ДКБД; $p = 0.001$). Установиха се значими корелации между ядрената му експресия и: N-стадия ($p < 0.001$), pTNM-стадия ($p = 0.02$) и размера ($p = 0.04$). Сврхекспресия на EGFR бе наблюдавана при 34% (ПК–61%, АК–31%, ДКБД–23%, ЕКНЕК–17%, КТ-13%). Понижена експресия на маркера бе наблюдавана в 22% от туморите (ЕКНЕК–66%, ДКБД–54%, карциноиди–22%, АК–14%, ПК–7%) ($p < 0.001$). Установиха се значими корелации между сврхекспресия на EGFR и липса на експресия на TTF-1 при ПК ($p = 0.03$), понижена експресия на EGFR и липса на експресия на TTF-1 при ЕКНЕК ($p = 0.04$). MINA53 е със сврхекспресия в 53%. Установи се корелация между EGFR и MINA53 при КТ и при ДКБД ($p = 0.01$). При ДКБД се установи зависимост между повишена MINA53 и метастази в лимфните възли ($p = 0.01$), и между MINA53 и по-напреднал стадий ($p = 0.02$). В повече от половината белодробни тумори (57%) се установи сврхекспресия на MEN1, най-често при ДКБД и КТ. В групата на ПК се установи зависимост между повишената експресия на MEN1 и по-ранния стадий ($p = 0.03$).

Научни публикации и прояви:

- Marinova DM, Kachakova D, Stancheva G, Slavova YG, Maksimov VI, Mitkova A, Kaneva R, Mitev V. Gene expression analysis of MEN1 and EGFR in operated for primary lung cancer patients. 24th European Congress of Pathology, Prague, Czech Republic, 8-12 September 2012.
- Marinova DM, Slavova Y, Titorenkov PI, Maksimov VI, Trifonova N, Djambazov VI, Tafradjiska M, Petrov D. Immunohistochemical expression of Hsp-27 and alphaB-crystallin in different histological subtypes of lung cancer. ERS 22th annual congress, Vienna, Austria, 1-5 September 2012.
- Marinova DM, Stancheva G, Kachakova D, Mitkova A, Slavova Y, Maksimov VI, Kaneva R, Mitev V. Gene expression of EGFR and Mina53 in different histological subtypes of lung cancer. 22nd Biennial Congress of the EACR, Barcelona, Spain, 7-10 July 2012.

*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 № 10-Д/2010 Характеризиране на ядрените клетки в кръв от пълна връв

Изпълнител: Валентина Костова Атанасова, редовен докторант

Научен ръководител на изпълнителя (докторант):

- Проф. д-р Елисавета Йорданова Наумова, дмн

Базова организация: МУ-София, МФ, Катедра по Клинична лаборатория и клинична имунология, УМБАЛ „Александровска”, Клиника по клинична имунология, ул. Георги Софийски 1, София 1431

РЕЗУЛТАТИ:

Направено бе комплексно характеризирание на количествения и качествения състав на 33 единици кръв от пъпна връв, на жизнения статус на клетките и оптималните методи за манипулирането им. С помощта на многоцветен флоуцитометричен анализ се допълниха данните за съдържанието на основни популации имунни клетки, присъстващи в кръвта от пъпната връв – Т и В лимфоцити, НК клетки, както и на регулаторни Т клетки в единиците КПВ. В рамките на CD34+ клетки в КПВ, се установи експресията на антигени на диференциацията, характерни за клетки с висок клоногенен и репопулационен капацитет. Обобщаването на нашите данни ни дава основание да предположим, че в рамките на хетерогенната CD34+ популация преобладават клетки със смесен фенотип, ориентирани към общите лимфоидни прогенитори и в по-малка степен – към хемопоеичните стволови клетки. Проучването на оптималните фактори, асоциирани с по-високия добив на ядрени/CD34+ клетки за единица КПВ показва, че общият брой ядрени клетки, теглото на КПВ, общият брой CD34+ клетки, размерът на плацентата и дължината на пъпната връв, получени при вагинално раждане, са значимо по-високи от получените при цезарово сечение. Не са установени статистически значими асоциации между пола на бебето и добива на ядрени и CD34+ клетки, както и между гестационната възраст и всички изследвани показатели. Установено е, че теглото на събраната КПВ зависи от теглото на новороденото.

Научни публикации и прояви:

- Атанасова В, Михайлова А, Наумова Е. Флоуцитометрично характеризирание на единици кръв от пъпна връв. Среща на флоуцитометристите в България, 29-30 април 2011, Трявна (доклад).

*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-БИОЛОГИЧНА ОБЛАСТ МЛАД ИЗСЛЕДОВАТЕЛ' 2011**Договор 15-Д/2011 Ефекти на Tyr-W-MIF-1 и Tyr-K-MIF-1 върху канабиноидната система при студова стрес-индуцирана аналгезия****Изпълнител:** д-р Христина Христова Ночева, редовен докторант**Научен ръководител на изпълнителя (докторант):** проф. д-р Адриана Иванова Бочева, дм,**Базова организация:** МУ-София, МФ, Катедра по патофизиология, ул. Здраве 2, София**РЕЗУЛТАТИ:**

Получените резултати показват, че самостоятелно въведен, агонистът на *CB1* притежава антиноцицептивен ефект, отчетен предимно чрез метода с механично дразнене. След *1h CS* анандамидът не води до статистически значима промяна в болковия праг, но блокирането на канабиноидните рецептори чрез селективния антагонист AM251 показва статистически значимо понижаване на болковия праг (*PP-test*) и скъсяване на НР-латенцията (*HP-test*). Съвместното въвеждане на невропептидите Tyr-W-MIF-1 и Tyr-K-MIF-1 с анандамид показва потискане на студовата СИА, отчетено и чрез двата използвани метода, по-добре изразено при Tyr-W-MIF-1, където на 30-та мин се наблюдава хипералгезия (*HP-test*). При блокиране на *CB1*-рецепторите с AM251 и инжектиране на Tyr-W-MIF-1 и Tyr-K-MIF-1 болковият праг, отчетен чрез *PP-тест*, се задържа висок, като стойностите са съизмерими с тези при чистия *1h CS*. НР-латенцията показва понижаване на студовата СИА и от двата невропептида, инжектирани след *1h CS* при блокиране на *CB1* с AM251. При животни, претретиран с налоксон, след *1h CS* и инжектиране на AM251 невропептидите понижават студовата СИА. Получените резултати представляват потвърждение на хипотезата ни за повлияване на ендоканабиноидната система от страна на невропептидите Tyr-W-MIF-1 и Tyr-K-MIF-1 в условия на студова стрес-индуцирана аналгезия и могат да представляват отправна точка за бъдещо проучване на взаимодействия между опиоидергичната и ендоканабиноидната системи в условия на стрес.

Научни публикации и прояви:

- Bocheva A, Nocheva H, Hadjiolova R. Effects of Tyr-W-MIF-1 and Tyr-K-MIF-1 neuropeptides on opioid and cannabinoid systems during cold stress. Collection Annual Anniversary Conference with international participation St. Zagora, 21-22.05.2012.

*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 № 22-Д/2011 Алтернативен метод за мониторинг на промени в серумния протеом при шизофрения**Изпълнител:** молекулярен биолог Блага Борисова Рукова, задочен докторант

Научен ръководител на изпълнителя (докторант): Проф. д-р Драга Иванова Тончева, дбн
Базова организация: МУ-София, МФ, Катедра по медицинска генетика, ул. Здраве 2, Майчин дом

РЕЗУЛТАТИ:

Шизофренията е мултифакторно психично разстройство с висока честота. Етиологията на това заболяване е все още неясна, въпреки че се предполага, че е резултат от сложното взаимодействие между генетично предразположение и факторите на околната среда. От скоро протеомния скрининг на серум от пациенти с шизофрения се използва за търсене на биомаркери. За първи път Диференциална сканираща калориметрия (DSC) се прилага за характеризирани на термодинамичните промени в протеома от кръвен серум на пациенти с шизофрения. DSC е силно чувствителна техника за директно проучване на конформационни преходи и определяне на основните термодинамични характеристики на биологичните макромолекули. Този подход е, неинвазивен за пациентите и е обещаващ като нов инструмент за диагностика. DSC изследването разкрива значителните изменения в калориметричните профили на пациентите с шизофрения (92 серумни проби), в сравнение с типичния профил на здрави индивиди. Главните разлики са намаляване на основната температурен преход при 62°C, появата на допълнителен преход около 60°C и високо-температурни преходи при 75°C и 85°C. В хода на проследяване на пациентите при част от тях се наблюдава променен DSC профил, най-вероятно дължащ се на лечението. Промените в термодинамичните параметри отразяват промяна в протеома при пациенти с шизофрения.

Научни публикации и прояви:

- Todinova S, Rukova B, Krumova S, Toncheva D, Taneva SG "Calorimetric screening of the serum proteome in schizophrenia patients" за Европейска конференция по Биомедицинска физика и инженерство, 18-20 октомври 2012 абстракт

*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 23-Д/2011 Изследване на IDH1, IDH2 и TP53 гените и 1p/19q хромозомните делеции при български пациенти с малигнени глиални тумори

Изпълнител: Гергана Стефанова Станчева, молекулярен биолог, редовен докторант

Научен ръководител на изпълнителя (докторант): Чл.-кор. проф. д-р Ваньо Иванов Митев, дм, дбн

Базова организация: МУ-София, МФ, Катедра по медицинска химия и биохимия, Център по Молекулярна Медицина, ул. "Здраве" № 2, София 1431

РЕЗУЛТАТИ:

Глиомите се характеризират с висока смъртност. Хромозомната делеция на късото рамо в хромозома 1(1p) в комбинация с тази на дългото рамо на хромозома 19(19q) е генетичен белег

охарактеризиращ олигодендроглиомите и се наблюдава в приблизително 50% от олигоастроцитомите. Тези аберации са асоциирани с благоприятна прогноза, по-добра цялостна преживяемост и химиочувствителност не само при олигодендроглиомите, но и при астроцитомите въпреки, че се срещат по-рядко при вторите. Мутации в гените *IDH1* и *IDH2* (кодиращи изоцитрат дехидрогеназните ензими) при астроцитомите са често явление в комбинация с хромозомните загуба на 1p и 19q. MLPA анализът на големи геномни делеции в хромозомите 1p и 19q, проведен чрез MLPA китът P088 показва загуба на 1p и/или 19q при 18 от изследваните 30 глиални тумори (60%). Дванадесет глиоми (40% - 3 олигодендроглиоми и 9 астроцитомите с *IDH1* мутации) не показаха хромозомни аберации в 1p/19q района. Ко-делецията на 1p/19q беше открита при 9 пациента (30%). Най-честата хромозомна делеция, наблюдавана в нашето изследване беше частичната загуба на 1p хромозомното рамо – 14 тумора. Получените резултати показаха, че загубата в 1p/19q региона е потенциален маркер, който вероятно ще може да бъде използван за по-коректно типизиране на мозъчните тумори при българските пациенти.

Научни публикации и прояви:

- Stancheva G, Goranova T, Laleva M, Kamenova M, Mitkova A, Velinov N, Kaneva R, Poptodorov G, Mitev V, Gabrovsky N. MLPA analysis of 1p/19q deletion in patients with astrocytoma and oligodendrogliomas. *The 22nd Meeting of European Association for Cancer Research, 7-10 July 2012, Barcelona, Spain.*

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/2011 Асоциативно проучване на полиморфни варианти, разположени в хромозомен локус 11p15 и оценяване на тяхната значимост за развитието на рака на простатата

Изпълнител: Дарина Людмилова Качакова, молекулярен биолог, редовен докторант

Научен ръководител на изпълнителя (докторант): Чл.-кор. проф. д-р Ваньо Иванов Митев, дм, дбн

Базова организация: МУ-София, МФ, Катедра по медицинска химия и биохимия, Център по Молекулна Медицина, ул. Здраве 2, София 1431

РЕЗУЛТАТИ:

Ракът на простатата (РП) е полигенно, заболяване, за което са открити множество локуси с малък ефект. В настоящото изследване беше проведено асоциативно проучване чрез генотипиране с TaqMan® метод на група от 318 пациенти с РП и 257 контроли (182 с доброкачествена простатна хиперплазия и 75 популационни контроли) с цел определяне на ролята на полиморфизъм rs55930300 в хромозомен локус 11p15 за развитието на РП. Изборът на rs55930300 беше направен въз основа на наши предхождащи изследвания, показващи асоциация на полиморфни варианти, разположени в този регион, с РП при български пациенти.

Генотипните и алелните честоти на полиморфизъм rs55930300 не показаха статистически значима разлика между пациентите с РП и контролната група. Не беше намерена и асоциация на полиморфизма с клиникопатологичните характеристики на заболяването като Gleason score, туморен стадий, PSA, наличие на метастази. За да се потвърди или отхвърли категорично ролята на изследвания полиморфизъм, трябва да се изследва по-голяма кохорта от пациенти и контроли. Тъй като все още не е открит генът, асоцииран с РП и отговорен за сигнала, който се получава от хромозомен локус 11p15 при GWAS, то трябва да бъде продължено финото картиране на този регион.

Научни публикации и прояви:

- Участие на 24-25 септември 2012 на COGS консорциума, в Квебек, Канада.

*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 25-Д/2011 Генетичен анализ за носителство на мутации в екзон 11 на BRCA2 гена при пациентки с фамилен рак на гърдата в Българската популация

Изпълнител: Румяна Иванова Додова, биолог, редовен докторант

Научен ръководител на изпълнителя (докторант): Чл.-кор. проф. д-р Ваньо Иванов Митев, дм, дбн

Базова организация: МУ-София, МФ, Катедра “Медицинска Химия и Биохимия”, Център по Молекулна Медицина, ул. “Здраве” № 2, София 1431

РЕЗУЛТАТИ:

В настоящото изследване беше проведен генетичен анализ за наличие на мутации в екзон 11 на BRCA2 гена при група от 100 български пациентки с рак на гърдата, отговарящи на международните BCLC критерии за вероятно носителство на BRCA мутации. Чрез директно секвениране на изследваната група пациентки с рак на гърдата бяха установени 3 патогенни делеции, водещи до промяна в рамката на четене на BRCA2 гена и описани при други европейски популации: 6174delT (1%), 5946delCT (1%) и 6079delAGTT (1%). В изследваната извадка бяха установени 2 известни полиморфни варианта [T1915M (1.4%) и R2034C (2%)], водещи до аминокиселинна замяна от типа „missense”. Според предишни популационни проучвания полиморфният вариант T1915M е асоцииран с рака на гърдата, докато R2034C е с неутрален или минимален ефект. В допълнение бяха открити 2 синонимни полиморфни варианта (K1132K, V1269V), и 1 делеция в прилежаща интронна област на BRCA2 екзон 11 (6616841+80_6841+83delTTAA). За да се докаже асоциацията на установените полиморфни варианти с рака на гърдата в българската популация е необходимо да се направи асоциативно проучване от типа случаи-контроли на по-голяма представителна извадка.

Научни публикации и прояви:

- Dacheva D, Dodova R et al. Mutation screening of *BRCA2* exon 11 and exon 17 in Bulgarian breast cancer patients. European journal of cancer, volume 48, supp. 5 July 2012 p. S129 EACR-22, Barcelona, 7 -10 July 2012 (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 30-Д/2011 Молекулярно-генетичен анализ на *SLC2A1* гена и фенотип-генотипни корелации при пациенти с детска абсансна епилепсия с ранно начало

Изпълнител: Далия Методиева Кънчева, молекулярен биолог, редовен докторант

Научен ръководител на изпълнителя (докторант): Чл.-кор. проф. д-р Ваньо Иванов Митев, дм, дбн

Базова организация: МУ-София, МФ, Катедра “Медицинска Химия и Биохимия”, Център по Молекулярна Медицина, ул. “Здраве” № 2, София 1431

РЕЗУЛТАТИ:

В молекулярно-генетичното изследване на *SLC2A1* гена бяха включени 29 пациента от неродствени фамилии с детска абсансна епилепсия - 13 с начало преди 4-годишна възраст (ЕОАЕ), 9 с начало 4-10 годишна възраст (САЕ), 5 с миоклонична абсансна епилепсия (МАЕ) и 2 пациенти с абсанси, но с неуточнена форма. Изследваните пациенти принадлежат към следните етнически групи: българи - 25, роми - 2, турци - 1. Анализът на данните от секвенирането на *SLC2A1* гена разкри наличието на 10 различни молекулни промени - 2 патологични молекулни дефекта (мутации) и 8 полиморфизма без клинично значение. Двете мутации засягат кодиращата последователност на гена и не са описани досега. Мутацията с.1078С>Т представлява нуклеотидна замяна в екзон 9, която води до замяната на кодона за *глутамин* 360 със стоп-кодон (р.Q360X). Този молекулен дефект е установен при изолиран пациент на миоклонично-астатична епилепсия със забавено развитие. Другата открита мутация, с.480С>А, представлява също нуклеотидна замяна на цитозин с аденин в кодиращата последователност на *SLC2A1*-гена и води до замяната на хистидин 160 с *глутамин* в петия транс-мембранен домен на *GLUT1*-протеина (р.H160Q). Мутацията е открита при пациент с типична форма на детска абсансна епилепсия. Получените резултати от изследването за наличие на молекулни дефекти в *SLC2A1* гена поставят точна генетична диагноза, която ще позволи прецизирането на прогнозата на заболяването и ще повлияе генетичното консултиране в засегнатите семейства. В по-общ план, тези резултати и въвеждането на метод за анализ на молекулни дефекти в *SLC2A1* гена ще спомогнат за изграждането на диференциран подход в молекулярната диагностика на епилепсията.

Научни публикации и прояви: Няма приложени

*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/2011 Разработване на метод за определяне на хомоцистеин тиолактон чрез LC/MS метод в биологични проби

Изпълнител: Силвия Руменова Русева, химик, редовен докторант

Научен ръководител на изпълнителя (докторант): Чл.-кор. проф. д-р Ваньо Иванов Митев, дм, дбн

Базова организация: МУ-София, МФ, Катедра “Медицинска Химия и Биохимия”, Център по Молекулна Медицина, ул. “Здраве” № 2, София 1431

РЕЗУЛТАТИ:

Нов метод за анализ на хомоцистеин тиолактон в биологични проби базиран на HRAM (high resolution accurate mass) мас спектроскопия беше разработен. Методът е специфичен, чувствителен, прецизен и има изключително бърза и лесна пробоподготовка. Анализа на хомоцистеин тиолактон се осъществява чрез високоразделителна мас спектрометрия след специфична, предварителна дериватизация с N-(2-аминоакридонил)-N'-сукцинимидилкарбонат (ASC). Използването на дериватизационен реагент подобрява параметрите на аналитичния метод като специфичност, чувствителност и прецизност. Методът отговаря на критериите за линейност, повторяемост и ефективност на възвръщане. Границата на откриване (LOD) е 0,56 pM/L, а границата на количествено определяне (LOQ) е 1,86 pM/L. Тези предимства позволяват да бъдат анализирани бързо и лесно голям брой биологични проби с необходимата прецизност и точност, без да се допусне разпадане на нестабилния хомоцистеин тиолактон. Практичността на новоразработения метод бе проверена при използване на биологични проби - плазма и урина.

Научни публикации и прояви:

- XI Национална конференция по химия за студенти и докторанти, София, 14-16 май 2012 г., стр.22

*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 10-Д/2011 Нискомолекулни стресови протеини в репродуктивни тъкани и концептус при някои бозайници в норма и патология

Изпълнител: д-р Илиана Николаева Бътева-Христова, редовен докторант

Научни ръководители на изпълнителя (докторант):

- Доц. д-р Недка Любомирова Трифонова, дм
- Доц. д-р Илия Цветанов Ватев, дм

Базова организация: МУ-София, МФ, Катедра по биология, ул. „Здраве” №2, София 1431

РЕЗУЛТАТИ:

Изследвахме експресията на α B-crystallin и Hsp27 в репродуктивна система на мишка, човешки концептус и серум от пациентки със стерилитет. Получихме високотитърен заешки хиперимунен серум срещу α B-crystallin. С използването на този серум и с купешки антитела срещу α B-crystallin и HSP27 чрез имунохистохимия доказахме различна по интензитет и локализация експресия на α B-crystallin и Hsp27 в репродуктивна система на мишка. При имунохистохимичното изследване на човешки концептуси с използването на същите антитела наблюдаваме спад в степента на експресия на тези белтъци в синцитиотрофобласт и децидуални клетки по време на трансформация на хориона в плацента. Това може да се свърже с антиапоптоичния и цитопротективен ефект на изследваните два белтъка, тъй като това е период на интензивна тъканна диференциация и реорганизация на новосформираната плацента. Наличието на α B-crystallin в децидуата и изследването на зрели миши яйцеклетки с имунофлуоресценция, при които не се наблюдава реакция с нито едно от използваните антитела показва, α B-crystallin е фактор предимно от страна на майката по време на началната бременност. С използването на ЕЛИЗА и имуноблот установихме повишено ниво на анти-алфа антитела в пациентките с репродуктивни проблеми спрямо контролна група от здрави родилки. Това предполага връзка между експресията на нискомолекулни стресови протеини и автоимунни реакции срещу тях като причина за репродуктивни неуспехи.

Научни публикации и прояви:

- Христова И. Роля на протеините на топлинния стрес (HSP) при оплождане и бременност у човек и бозайници. I-ва част. Акушерство и гинекология. 2012, под печат
- Христова И. Роля на протеините на топлинния стрес (HSP) при оплождане и бременност у човек и бозайници. II-ра част. Акушерство и гинекология. 2012, под печат
- Buteva-Hristova I, Trifonova N, Vatev I et al. Constitutive expression of small heat shock proteins Hsp27 and Alpha-B crystalline in first trimester human pregnancy. AIRI, 2012:67 (Suppl 1):45-46.
- Бътева-Христова И, Сабит З, Лазаров В и сътр. Девета национална конференция по медицинска биология. Плевен. 21 -23 октомври 2011. 43 -44.
- Buteva-Hristova I, Trifonova N, Vatev I et al. 13th International Symposium of Reproduction. Varna, Bulgaria. 22 – 24 June 2012. 45-46

*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/2011 Първични невроендокринни тумори на белите дробове – съпоставяне между имунохистохимични експресионни маркери и клиничко-патологични показатели**Изпълнител:** д-р Дора Маринова Маринова, редовен докторант**Научен ръководител на изпълнителя (докторант):** доц. д-р Владимир Николаевич Максимов, дм**Базова организация:** МУ-София, МФ, Клиничен център по белодробни болести, СБАЛ по Белодробни Болести „Св. София”, бул. „Акад. Иван Гешов” №19, гр. София-1431**РЕЗУЛТАТИ:**

Изследван е оперативно-резекционен материал от 143 пациента оперирани за невроендокринни тумори (НЕТ) на белия дроб (типичен карциноид ТК, n=64; атипичен карциноид АтК, n=13; дребноклетъчен карцином на белия дроб ДКБД, n=51; едроклетъчен невроендокринен карцином ЕКНЕК, n=15). Имунохистохимично е изследвана експресията на p-alphaB-crystallin (mSer 59), Hsp27, p-mTOR (Ser 2448), p-p70S6k (Ser 411), Ki-67 и EGFR. Анализирани са хистология, pTNM-стадий, нива на имунохистохимична експресия. Hsp27 и p-alphaB-crystallin се експресират при почти всички изследвани НЕТ (в 93% и 95%) – свързва се статистически значимо с ТК и АтК (p<0.001; p=0.004), ранен стадий (p=0.006; p=0.03), липса на метастази (p=0.02; p=0.01), големината на тумора под 3см (p=0.05; p=0.01) и нисък Ki-67 (p<0.001; p=0.004). Hsp27 и p-alphaB-crystallin са потенциална мишена за таргетна терапия при НЕТ и кандидат биологични маркери за диагноза и прогноза. Високите стойности на Ki-67 се свързват статистически значимо с хистологичен тип ДКБД и ЕКНЕК, по-голям размер, метастази в лимфните възли и далечни органи и напреднал стадий (p<0.001). Това потвърждава прогностичната роля на маркера, както и приложението му в практиката при трудна диференциална диагноза на туморите в групата на НЕТ. При експресията на EGFR (в 36%) най-голям среден процент от клетки експресират маркера при случаите с ТК (55%) и ЕКНЕК (65%) в сравнение с ДКБД (25%) (p=0.01 и p=0.002). Статистически значима връзка се намери между експресията на EGFR и по-ранен стадий - прогностичен маркер, но и предиктивен маркер – показващ възможен позитивен отговор към лечение с таргетна терапия. Установихме високи нива на експресия на фосфорилираните варианти на mTOR и p70S6k, които се свързват с висока диференциация (p=0.005; p=0.05) и по-ранен стадий (p=0.003; p=0.05), което показва основната им роля в карциногенезата на НЕТбд и приложението им като бъдещи прогностични маркери, както и кандидат предиктивни маркери – предсказващи чувствителност към таргетна терапия при този вид тумори.

Научни публикации и прояви:

- Маринова ДМ, Славова ЯГ, Трифонова Н, Максимов Вл, Петров Д. Имунохистохимично изследване на експресията на нискомолекулните белтъци на стреса – alphaB-crystallin и Hsp27 – при първични белодробни карциноми. Торакална медицина, 2012, том IV, бр.1, стр. 64 – 77.
- Marinova DM, Stancheva G, Kachakova D, Mitkova A, Slavova Y, Maksimov VI, Kaneva R, Mitev V. Gene expression of EGFR and Mina53 in different histological subtypes of lung cancer. Poster 627. 22nd Biennial Congress of the European Association for Cancer Research, Barcelona, Spain, 7-10 July 2012. European Journal of Cancer, 2012, vol 48, suppl 5: S148-S149.

- Marinova D, Slavova Y, Titorenkov Pl, Maksimov Vl, Trifonova N, Djambazov Vl, Tafradjiiska M, Petrov D. Immunohistochemical expression of Hsp27 and alphaB-crystallin in different histological subtypes of lung cancer. 22nd European Respiratory Society Annual congress 2012, Vienna, Austria, 1-5 September 2012. Thematic poster session. Abstract No 645. Eur Resp J, 2012
- Маринова Д, Славова Я, Трифонова Н, Максимов Вл, Петров Д. Имунохистохимична експресия на Hsp27 и alphaB-crystallin при първични белодробни карциноми. Постер-01. Извънредна Национална Конференция по Патология. София, България, 1-2 Юни 2012. Научна програма: 9-10 стр.
- Маринова ДМ, Славова ЯГ, Трифонова Н, Максимов ВН, Петров ДБ. Имунохистохимично изследване на експресията на нискомолекулните белтъци на стреса – alphaB-crystallin и Hsp27 – при първични белодробни карциноми. Устен доклад. 4ти Конгрес на Българското Дружество по Белодробни Болести. София, България, 14-17 Юни 2012. Научна програма с резюмета: 41 стр.

*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/2011 Въвеждане на прецизна молекулярно-биологична методика за изследване на генетичния маркер DD3 за ранна диагностика при рак на простатата, както и за детектиране на фузионни патологични транскрипти (TMPRSS2- ERG) при болни с простатен карцином

Изпълнител: Михаела Костантинова Лукова, молекулярен биолог, редовен докторант

Научен ръководител на изпълнителя (докторант): Чл.-кор. проф. д-р Ваньо Иванов Митев, дм, дбн

Базова организация: МУ-София, МФ, Катедра “Медицинска Химия и Биохимия”, Център по Молекулярна Медицина, ул. Здраве 2, София 1431

РЕЗУЛТАТИ:

Цел: оптимизиране на методи за анализ на DD3 тумор-специфичния маркер за простатен карцином и определяне на TMPRSS2-ERG фузионния статус в различни биологични проби. Бяха оптимизирани методи за изолиране на тотална РНК от различни биологични проби: свежа простатна тъкан, простатна биопсия (биопсичен тур или “tru-cut” биопсии), уринни седименти, венозна кръв, еякулат. Беше оптимизирана методика за полуколичествена оценка на DD3 маркера за откриване състояния на простатен карцином. DD3 показва експресия в свежа тъкан след простатектомия при пациенти с простатен карцином, както и в “tru-cut” биопсия при пациент със съмнение за такава диагноза. Беше установено, че използването на уринен седимент при пациенти, лекувани с бета-блокери, е затруднено от излъчваната в урината активна субстанция на препарата, която инхибира амплификационната реакция. Патологични

TMPRSS2-ERG транскрипти бяха установени при пациенти с диагноза простатен карцином, които показват и DD3 експресия. Наличието на TMPRSS2-ERG фузии е показател за агресивно поведение на заболяването и може да се използва за определяне на метастатичен, агресивен, андроген-независим подтип рак. Получените резултати съвпадат с резултатите от конвенционалната хистология и са в съгласие с публикуваните данни. **Бъдещи насоки:** подбор на допълнителни молекулни маркери, които да изградят акуратен молекулен профил на болестта. Това би спомогнало за адекватна индивидуализирана терапия и благоприятен изход за пациентите.

Научни публикации и прояви: Няма приложени.

*Научният отчет е приет със следните оценки по скалата на СМН: **ВИКСОКА** - 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/2011 Роля на промоторното хиперметиране в ларингиалната карциногенеза

Изпълнител: д-р Станислав Христов Йорданов, редовен докторант

Научен ръководител на изпълнителя (докторант): доц. д-р Минчо Белчев Мелничаров

Базова организация: МУ-София, МФ, Катедра по УНГ болести, УМБАЛ „Царица Йоанна – ИСУЛ” ЕАД, гр. София, ул. Бяло море 8

РЕЗУЛТАТИ:

Предходно наше изследване при български пациенти с ПМКЛ показва хиперметиране в промоторната област на гените *MGMT*, *CDKN2A* и *MLH1*, но поради малката извадка установените корелации с клиничните данни не показаха статистическа значимост. В настоящия проект ние разширихме извадката с още 50 проби от туморна тъкан и кръв на пациенти с ПМКЛ и изследвахме ролята на промоторното хиперметиране в четирите най-често засегнати гени при ларингиалната карциногенеза (*MGMT*, *CDKN2A*, *MLH1* и *DAPK*), както и връзката му с биологичните характеристики на тумора. В резултат от изпълнението на настоящия проект бяха оптимизирани условията за изследване на промоторното хиперметиране в подбраните 4 гена с помощта на MS-HRM (Methylation-Sensitive High-Resolution Melting) – метод с висока чувствителност, което го прави подходящ за диагностични цели. Метиране беше установено при 61,5%, 46,9%, 45,8% и 41,4% от пациентите, съответно в гените *MGMT*, *CDKN2A*, *MLH1* и *DAPK*. При 8,3% беше наблюдавано хиперметиране и в четирите гена, а при 81,3% от случаите на ларингиален карцином беше метилиран поне един от тези гени. Анализът на клиничните данни показва, че метилирането в гените *CDKN2A* и *MLH1* повишава риска за развитие на метастази в лимфните възли, а метилирането в *MLH1* гена се асоциира с консумация на алкохол в големи количества.

Научни публикации и прояви:

- Pierini S, Jordanov S, Mitkova A, Chalakov I, Kaneva R, Mitev V, Melncharov M, Goranova T. *CDKN2A* promoter hypermethylation is associated with environmental risk factors in

patients with laryngeal carcinoma. *The 22nd Biennial Congress of European Association for Cancer Research, 7-10 July 2012, Barcelona, Spain.*

*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 „МЛАД ИЗСЛЕДОВАТЕЛ’ 2010,,

Договор 13-Д/2010 Изследване на когнитивните нарушения при пациенти с Конгенитална катаракта, лицев дисморфизъм, полиневропатия синдром. Определяне на патологичните промени в ЦНС при тези пациенти и корелациите с когнитивния дефицит

Изпълнител : Теодора Кънчева Чамова, редовен докторант

Научни ръководители на изпълнителя (докторант):

- Проф. д-р Ивайло Людмилов Търнев, дмн
- Ст.н.с.Ист. Маргарита Радославова Райчева, дп

Базова организация: МУ-София, МФ, Катедра по неврология, Клиника по нервни болести, УМБАЛ „Александровска”, ул. Св. Георги Софийски 1

РЕЗУЛТАТИ:

Синдромът на Конгенитална катаракта, лицев дисморфизъм, невропатия (ККЛДН) е комплексно генетично заболяване с автозомно- рецесивен тип на унаследяване, обусловено от IVS6+389C>T мутация в СТDP1- гена и клинично характеризиращо се с вродени двустранни катаракти, микрокорнея, лицев дисморфизъм, нисък ръст, изоставане в умственото развитие, хипогонадизъм, първична хипомиелинизация на периферните нерви. Абнормностите на МРТ-изследването на главния и гръбначен мозък, установени при голяма част от пациентите, са по-изразени при по-възрастните пациенти. Цел: Да се изследва когнитивният профил на пациентите със синдром на ККЛДН в зависимост от възрастта и структурните промени в ЦНС при магнитнорезонансна томография. Клиничен контингент и методи: При 17 пациента на възраст между 3г. и 8 мес. и 33 г. с диагноза ККЛДН, генетично верифицирана чрез полимеразно верижна реакция (PCR)-базирана рестрикция (RFLP) е извършено невропсихологично изследване: общо когнитивно функциониране - Wechsler Intelligence Scale for Children, HAWIK-R, Raven Progressive Matrices, MMSE; оценена е възможността им за извършване на ежедневни дейности и социалната им адаптация. При 17 пациента е извършено и МРТ- изследване на главен мозък. Резултати: Болните проговарят между 2.6 и 3-годишна възраст. Когнитивното функциониране при изследваните пациенти с ККЛДН е в рамките на леката умствена изостаналост (IQ=50-70) при 14 от пациентите (82,4%) и с гранични стойности (IQ=70-80) при трима (17,6%) от тях. Няма съществена разлика по отношение на резултатите от вербалните и невербалните тестове. МРТ пациентите разкрива: корова атрофия при 8, дискретна и предимно фронтална при 6, и изразена фронтална корова атрофия при 2; вентрикуломегалия при 7, с изтънен corpus callosum при 1 от тях; хиперинтензни на T2 лезии в перивентрикулното бяло мозъчно вещество- при 9; лезия в десния nucl. caudatus при 1; megacysterna magna – при 3, хипопластичен вермис и широк четвърти вентрикул при 1. Заключение: При ККЛДН е налице леко умствено изоставане или граничен интелект, повлияни и от зрителните нарушения и социалната депривация на пациентите. Езиковите способности и концептуализацията са развити на прагматично ниво. Няма съществена разлика на резултатите от вербалните и невербалните тестове. Не се установява прогресия на когнитивния дефицит. При пациентите с ККЛДН типична МРТ находка е коровата предимно фронтална атрофия, по-изразена при по-възрастните, вентрикуломегалията и хиперинтенсните фокуси

перивентрикуларно, вероятно обусловени от демиелинизация, аналогична но промените в периферната нервна система.

Научни публикации и прояви:

- Чамова Т, Гергелчева В, Райчева М, Пенев Л, Златарева Д, Бичев С, Търнев И. Изследване на когнитивните нарушения при пациенти със синдром на Конгенитална катаракта, лицев дисморфизъм, невропатия и корелациите им с патологичните промени в ЦНС. XII Национален конгрес по неврология с международно участие Боровец 19-21.05.2011. (107)

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/2010 Имунологични корелации при различните типове миозит

Изпълнител : д-р Десислава Райкова Калинова, редовен докторант

Научен ръководител на изпълнителя (докторант):

- Проф. д-р Рашо Колев Рашков, дмн

Базова организация: МУ-София, МФ, Катедра Вътрешни болести, УМБАЛ „Св. Иван Рилски”, Клиника по Ревматология, Лаборатория по Клинична Имунология, ул. Урвич 13

РЕЗУЛТАТИ:

В настоящето изследване при 70% от изследваните болни с автоимунен миозит бяха установени 1 или повече автоантитела. В най-голям процент се позитивира анти-Ro52 ААт (41%), последвано от анти-Ro60 (19%), анти-dsDNA (17%), анти-Jo-1 (16%) ААт. Останалите изследваните ААт се позитивираха с честота между 1 и 9% от пациентите. Анти-U₁RNP ААт не беше намерено при нито един болен с автоимунен миозит. Установихме статистически значима връзка между някои клинични прояви и серумни ААт. В настоящата работа анти-PL-7, анти-PL-12 ААт установихме само при болни с ДМ/ПМ. Автоантителата срещу РМ/Scl, Ro52, Ro60, La се позитивираха както при пациенти с ДМ/ПМ, така и при припокриващите синдроми, протичащи с прояви на миозит. Анти-Sm, анти-CENT-B, анти-dsDNA, анти-Scl 70 ААт установихме при припокриващи синдроми с водещи прояви на системен лупус еритематодес и прогресивна системна склероза. Миозит-специфични ААт се позитивираха само при 11% от изследваните болни с миозит. В 89% от пациентите миозит-специфичните ААТ се асоциираха с ААт, характерни за другите системни заболявания на съединителната тъкан. Резултите от изследването на автоантителата в настоящата работа показват, че в голям процент от случаите автоимунния миозит протича в хода на припокриващо ревматично заболяване или това е най-честата форма на автоимунен миозит.

Научни публикации и прояви:

- Калинова Д, Иванова Е, Кюркчиев Д, Алтънкова И, Рашков Р. Миозит-специфични автоантитела и повишена секреция на IFN- γ при пациенти с идиопатични възпалителни миопатии. Ревматология, 2010, 2, 51-56.

- Калинова Д, Рашков Р. Сравнение на класификационните критерии на Bohan&Peter и Troyanov при група болни с миозит в българската популация. сп. Ревматология 2011.
- Калинова Д, Иванова Е, Кюркчиев Д, Димитров С, Алтънкова И, Рашков Р, Кадинов В. Честота на автоантителата сред група болни с миозит. Международна конференция по ревматология с международно участие, Правец, 19-22 Октомври, 2011.
- Kalinova D, Todorova E, Kyurkchiev D, Marinova D, Altankova I, Rashkov R. Frequency and relationships between autoantibodies and clinical features in 70 patients with autoimmune myositis in Bulgarian population. EULAR, Berlin, 2012.

*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/2010 Менструални нарушения и разпределение на мастната тъкан в организма на девойки с наднормено тегло

Изпълнител : Сесил Еролова Кедикова-Андреева, редовен докторант

Научен ръководител на изпълнителя (докторант):

- Доц. д-р Милко Маринов Сираков, дмн

Базова организация: МУ-София, МФ, Катедра по акушерство и гинекология, СБАЛАГ „Майчин дом”, ул. Здраве 2

РЕЗУЛТАТИ:

В настоящото проспективно проучване бяха обхванати 175 девойки на възраст между 13 и 18 години. Дванайсет от девойките отпаднаха от анализа на данни, поради: прием на орални контрацептиви или наличие на друга ендокринна патология. Така случаите, включени в проучването са общо 163, като 99 от тях формираха контролната група – девойки с регулярна менструална функция, а останалите 64 формираха групата на пациентите с вторична аменорея и олигоменорея. Втората група беше разделена на две подгрупи непълна форма на СПКЯ – група А и СПКЯ – група Б. Данните от антропометрията сочат статистически значима разлика в стойностите на ИТМ, мастна тъкан, водно съдържание, талия и съотношение талия/ханнш при девойките от група А и група Б в сравнение с контроли. Подобни са и резултатите по отношение на половите хормони и адипоцитокините и стойността на НОМА индекс. След извършения корелационен анализ се потвърди наличие на корелация на менструални нарушения съответно с ИТМ, съдържание на мастна тъкан, ИР, адипоцитокини и промяна в половите хормони. С това се потвърди работната хипотеза на проучването.

Научни публикации и прояви:

- Kedikova S., M. Sirakov, M. Boyadzieva Metformin therapy – effective or not for the treatment of pcos in adolescence, J. Obstetrics and Gynecology, 2011 – Proceedings of 12th European Congress of Pediatric and Adolescent Gynecology, 25-28 may 2011, Plovdiv, Bulgaria

- Kedikova S., M. Sirakov, M. Boyadzieva Myoinositol - an alternative for insulin resistance treatment in adolescence, J. Obstetrics and Gynecology, 2011 – Proceedings of 12th European Congress of Pediatric and Adolescent Gynecology, 25-28 may 2011, Plovdiv, Bulgaria
- Kedikova S., M. Sirakov, M. Boyadzieva Metformin therapy – effective or not for the treatment of pcos in adolescence (oral presentation); 12th European Congress of Pediatric and Adolescent Gynecology, Plovdiv, Bulgaria, 25-28 may 201, abstract book – p.30
- Kedikova S., M. Sirakov, M. Boyadzieva Myoinositol - an alternative for insulin resistance treatment in adolescence(oral presentation), 12th European Congress of Pediatric and Adolescent Gynecology, Plovdiv, Bulgaria, 25-28 may 201, abstract book – p.31

*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 1-Д/2010 Оценка на нарушенията на гликемията при пациенти с остри коронарни синдроми

Изпълнител : д-р Жейна Влаева Чернева, редовен докторант

Научен ръководител на изпълнителя (докторант):

- Проф. д-р Стефан Веселинов Денчев, дм

Базова организация: МУ-София, МФ, Катедра „Вътрешни болести”, Клиника по Кардиология, УМБАЛ „Александровска” ЕАД, ул. "Георги Софийски" 1, jenicherneva@yahoo.com , svdbg@yahoo.com

РЕЗУЛТАТИ:

Изследвани са 256 пациента с ОКС, хоспитализирани в Клиниката по кардиология, УМБАЛ „Александровска” за периода 03.2009-12.2010. Сто четиридесет и седем (57, 42%) от тях са с остър миокарден инфаркт със ST-елевация (STEMI), 23 (8, 9%) - с остър миокарден инфаркт без ST-елевация (NSTEMI) и 86 (33, 59%) – с нестабилна ангина (Unstable angina). Относно нарушенията на глюкозния метаболизъм: 50 (19, 92%) са без нарушения на гликемията; 69 (27.49%) – с известен захарен диабет; 52 (20, 71%) - с новооткрит захарен диабет; 80 (31, 87%) – с новооткрити нарушения на глюкозния толеранс. Показателите за остра хипергликемия (гликемията при хоспитализацията и гликемията на гладно) могат да бъдат използвани като метаболитни маркери за левокамерна систолна дисфункция. Персистиращата хипергликемия (TAG) е независим прогностичен маркер само за краткосрочната (шестмесечна) преживяемост. TNF-alpha е специфичен маркер за латентно протичащо персистиращо възпаление, който няма прогностично значение. Хипергликемията при ОКС по скоро отразява нарушения в глюкозния метаболизъм, като TNF-alpha е тригер за тяхната клинична изява.

Научни публикации и прояви:

- Cherneva Zh, Denchev SV, Cherneva R et al. Clinical significance of hyperglycaemia in Acute Coronary Syndrome patients. Acute Cardiac Care 2011, Vol. 13, No. 4 , Pages 211-218

- Cherneva ZV, Denchev SV, Gospodinova MV, Сакoвa A, Cherneva RV. Inflammatory cytokines at admission--independent prognostic markers in patients with acute coronary syndrome and hyperglycaemia. Acute Card Care. 2012 Mar;14(1):13-9.
- Cherneva Zh, Denchev SV, Gospodinova MV et al. Clinical significance of hyperglycaemia in ACS patients. Acute Cardiac Care. Copenhagen, Denmark 16-19.10.2010

*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 3-Д/2010 Изследване на морфологичните и функционалните промени в периферните артериални съдове при лица с рискови фактори за атеросклероза

Изпълнител : Наталия Николаева Спасова, редовен докторант

Научен ръководител на изпълнителя (докторант):

- Проф. д-р Асен Рачев Гудев, дмн

Базова организация за изпълнение на проекта: МУ-София, МФ, Клиника по Кардиология към КЦСМ на УМБАЛ „ Царица Йоанна – ИСУЛ”, София, ул. „Бяло Море” 8

РЕЗУЛТАТИ:

Цел: Да се изследват раните функционални и морфологични промени в периферните съдове при пациенти с рискови фактори за атеросклероза и да се отдиференцират високорисковите пациенти за неблагоприятни сърдечно- и мозъчно- съдови събития. Методи: Изследвани са 99 пациенти на възраст 45-59 г. без установени сърдечно и мозъчно-съдови заболявания, разпределени в две групи - със (66) и без (33) метаболитен синдром съгласно NCEP АТР III критерии. За определяне на съдовите промени са изследвани каротидно-феморалната скорост на пулсовата вълна (СПВ), централното аортно налягане, Augmentation Index, интима-медия дебелина на обща каротидна артерия (ИМД), ендотелна функция и нивата на биомаркер фосфолипаза А2 (Lp-PLA2). Резултати: Централното аортно систолно налягане ($123,74 \pm 13,39$ спрямо $117,09 \pm 12,47$ mm/Hg, $p=0.047$), СПВ ($9,71 \pm 1,92$ спрямо $7,75 \pm 1,10$ m/s, $p<0.0001$), ИМД ($0,65 \pm 0,12$ спрямо $0,57 \pm 0,08$ mm, $p=0.003$) и Lp-PLA2 (682.3 ± 205.6 спрямо 484.38 ± 232.95 ng/ml, $p=.007$) са сигнификантно по-високи при пациентите с метаболитен синдром. Няма статистически сигнификантна разлика в стойностите на индекса на реактивна хиперемия и Augmentation Index при двете групи. Заключение: Повишената съдова ригидност, ИМД и Lp-PLA2 определя пациентите с метаболитен синдром в по-високо рискова група за настъпване на съдови усложнения. Ранната детекция на съдовите промени и започване на своевременно лечение може да подобри рисковата стратификация и запази качеството на живот на пациентите с рискови фактори за атеросклероза.

Научни публикации и прояви:

- Спасова Н и др. Определяне на ранни морфологични и физиологични съдови промени при пациенти с метаболитен синдром. Българска Кардиология, том. XVI, 2010, № 2; 30-36
- Spasova N et al. Vascular Rigidity – Can it help us in cardiovascular risk prediction? Early vascular abnormalities in patients with metabolic syndrome. Journal of Cardiovascular Medicine; 2010.
- Спасова Н и др. Определяне на ранни морфологични и физиологични съдови промени при пациенти с метаболитен синдром. XII Национален конгрес по кардиология, Албена, 7-10.10.2010 г., постер № 18, стр.15
- Spasova N et al. Association between metabolic syndrome and early vascular abnormalities in patients without cardiovascular diseases. 31-st Balkan Medical Week, 31, Athens, Greece, 28-31.10.2010
- Spasova N et al. Lp-PLA2 and early vascular alterations in patients with metabolic syndrome. Turkish society of Cardiology, 27 th National Cardiology Congress. Istanbul, 27-30.10.2011

*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 5-Д/2010 Оценка на алкохолната консумация при хроничните чернодробни заболявания

Изпълнител : Д-р Цветелина Димитрова Маринова, редовен докторант

Научен ръководител на изпълнителя (докторант):

- Проф. д-р Людмила Матева Владимирова, дмн
- Проф. д-р Добрин Аврамов Свиначков, дмн

Базова организация: МУ-София, МФ, Катедра по вътрешни болести, УМБАЛ „Св. Ив. Рилски”, Клиника по гастроентерология; гр. София, бул. „Ив. Ев. Гешов” 15, п.код 1431; УМБАЛ „Александровска” ЕАД, Централна лаборатория по ТЛМ и клинична фармакология

РЕЗУЛТАТИ:

CDT се изследва при 328 брой лица (225 мъже и 103 жени)- 39 здрави контроли и 289 пациента с различни по етиология чернодробни заболявания- АЧБ, НАСБ, ХСХ, ХВХ. При 80.8% от тях (n=265) се установиха стойности на CDT<1.2%, които се считат за нормални. Патологични стойности CDT>2.5% се установиха при 8 от изследваните (n=5 в групата с АЧБ, n=2 с алкохолна цироза, n=1 с хроничен С хепатит)- 2.4% от изследваните. Групата със CDT 1.2-2.5% обхваща 55 лица (16.8% от изследваните). Корелационна връзка на CDT с ГГТ, АСАТ и МСV, като установени маркери за хронична алкохолна употреба, не се откри. Установи се корелационна зависимост между CDT и пола (P= 0.09, r = 0.412) и зависимост между АСАТ и

ГТТ ($P=0.041$, $r=0.329$). Статистически значима разлика има между CDT при НАСБ и АСБ (Mann-Whitney U, $P=0.005$). Това го определя като биохимичен маркер за диференциална диагноза между тези две нозологични единици. Разлика в стойностите на CDT се установи и между половете, като се показва и корелационна зависимост за тях ((Mann-Whitney U, $P=0.046$). Увеличаването на група с АЧБ би могло да доведе до по-точни и подробни данни, до разкриването на нови връзки и разлики.

Научни публикации и прояви: Няма приложени

*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 11-Д/2010 Адипоцитокени при нормална и усложнена с гестационен захарен диабет бременност

Изпълнител : Мария Вескова Бояджиева, редовен докторант

Научен ръководител на изпълнителя (докторант):

- Проф. Сабина Захариева Захариева, дмн
- Доц. Илиана Атанасова Борисова, дм

Базова организация: МУ-София, МФ, Клиничен Център по Ендокринология, УСБАЛЕ „Акад. Иван Пенчев”, ул. Здраве 2

РЕЗУЛТАТИ:

Бременността при жените се характеризира с инсулинова резистентност (ИР), която е в резултат от действието на плацентарните хормони. При нарушения в плацентарната функция, ИР се увеличава, влошавайки допълнително наличния гестационен захарен диабет (ГЗД) или риска от изява на такъв. ГЗД е актуален проблем в наше време, поради високия риск от настъпването на майчини и фетални усложнения при засегнатите жени. Адипоцитокенините, които се секретират от мастната тъкан се проучват като участници в регулацията на майчиния метаболизъм и гестационната ИР. Механизмите на секреция на адипоцитокенините при нормална и усложнена бременност не са напълно изяснени, като наличните такива са противоречиви. Целта на настоящото проучване е да оцени ролята на адипоцитокенините и някои метаболитни параметри и да ги сравни между групите с ГЗД и контролна група бременни жени. *Методи:* 236 бременни жени, от които 127 с ГЗД и 109 контроли, които са провели ОГТТ между 24 – 28 гестационна седмица. Изследвани са показатели кръвна захар на гладно, имунореактивен инсулин, HbA1c, hsCRP и адипоцитокенините (адипонектин, лептин, резистин, висфатин и апелин). Жените с ГЗД са с по-голяма възраст спрямо контролите ($p<0.006$), имат по-високи нива на кръвната захар на гладно ($p<0.0001$), по-висок НОМА IR индекс ($p<0.0001$), HbA1c ($p<0.03$), по-висок лептин ($p<0.0001$), по-нисък адипонектин ($p<0.05$) и апелин ($p<0.009$). Не се установиха разлики по-отношение на резистин ($p>0.317$), висфатин ($p>0.218$) и hsCRP ($p>0.523$). Установи се значима разлика по отношение на ИТМ преди и по време на бременността ($p<0.05$), както и между групите с ГЗД и контролната група ($p<0.001$). Лептин и адипонектин

корелират с главните метаболитни параметри, докато от останалите адипоцитокени само резистин корелира с нивото на НОМА IR индекса. Резултатите от проучването сочат че серумните нива на адипонектин и лептин биха могли да се използват в целостния подход при жени с ГЗД. Необходими са повече проучвания върху ролята на апелин, резистин и висфатин.

Научни публикации и прояви:

- Бояджиева М, Атанасова И, Танкова Ц, Тодорова К, Димитрова В, Захариева С. Адипоцитокени при нормална и усложнена с гестационен захарен диабет бременност. Сп. Ендокринология, бр.1 2010, стр. 30-40
- Boyadzieva M, Atanasova I, Zacharieva S, Tankova T, Markov D, Dimitrova V, Todorova K, Grozeva G, Chakarova N. Adipocytokines visfatin and apelin in normal and complicated with gestational diabetes pregnancy. 6-9=04=2011. Prediabetes and metabolic syndrome, Madrid, Spain.
- Boyadzhieva MV, Atanasova I, Zacharieva S, Tankova T, Markov D, Dimitrova V, Stoykova V, Kedikova S, Todorova K, Grozeva G, Chakarova N. Adipocytokines in normal and complicated with gestational diabetes pregnancy. 6th International Symposium on Diabetes and Pregnancy. 23-26.03.2011, Salzburg, Austria.

*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/2010 Ретроспективен анализ на диагностичния и терапевтичен подход при нарушения на соматотропната секреция (хипер-, хипосоматотропизъм) на базата на собствена контролна група за инсулиноподобен растежен фактор-1

Изпълнител : Силвия Живкова Въндева, редовен докторант

Научен ръководител на изпълнителя (докторант):

Проф. д-р Сабина Захариева Захариева, дмн

Базова организация: МУ-София, МФ, Клиничен център по ендокринология и геронтология, УСБАЛЕ „Акад. Иван Пенчев”, София 1431, ул. Здраве 2,

РЕЗУЛТАТИ:

Целта на настоящото проучване бе на базата на собствена контролна група за референтни стойности на инсулиноподобния растежен фактор 1 (IGF-1)(Immunotech) да се оцени ретроспективно диагностичния и терапевтичен подход при пациенти с нарушена соматропна ос. В проучването участваха общо 330 здрави доброволци, при които бе изключено наличието на чернодробно, бъбречно, хипофизно или малигнено заболяване, тиреоидна дисфункция, метаболитен синдром, БМИ <18 и >30. Доброволците бяха разделени в 6 групи по възрастови декади (20-29; 30-39, 40-49, 50-59, >60) и в подгрупи на мъже и жени. Референтните стойности за IGF-1 бяха изчислени по „сигмален“ и „персентилен“ метод. Установи се прогресивно намаляване на стойностите на IGF-1 в зависимост от възрастта. Жените в групата

20-29 год. бяха със статистически по-високи средни стойности на IGF-1 в сравнение със съответстващите им мъже и с по-ниски стойности в декадата 50-59. Получените референтни стойности са с по-широки граници от дадените от производителя на кита. Така при акромегалия се увеличава броя на пациентите в ремисия (с 20) и намалява броя на тези с нисък IGF-1 (от 31 на 13) за сметка на по-голяма сигурност, с която се предсказва наличието на хипосоматотропизъм. Увеличаването на броя на контролите би повишило точността и клиничната значимост на получените резултати.

Научни публикации и прояви: Няма приложени

*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 2-Д/2010 **Определяне на общ антиоксидантен статус в плазма при критично болни пациенти като прогностичен маркер**

Изпълнител : Александър Викторов Тодоров, редовен докторант

Научен ръководител на изпълнителя (докторант):

- Доц. д-р Стефан Хинев Иванов, дм

Базова организация: МУ-София, МФ, Катедра по Анестезиология и Интензивно лечение и Катедра по медицинска физика и биофизика, УМБАЛ „Александровска” –ЕАД, София; Клиника по Анестезиология и Интензивно лечение; II-ро Отделение по Анестезиология и Интензивно лечение, София 1431, бул. Георги Софийски I

РЕЗУЛТАТИ:

Наблюдавахме следните резултати при изследване на окислително-редукционния статус при хирургично болни пациенти в критично състояние: При двама от пациентите е отбелязана тенденция към намаляване на количеството на ТВА-RS (съответства на намалено ниво ПОЛ), а при останалите – няма динамика. Тенденция за повишаване на ТАОА (определен по АВТS-метода и представен като Троlox-еквивалент) е отчетена при един пациент; слаба тенденция за намаление на ТАОА – при един пациент, а при останалите – без динамика. При пациент IV е наблюдавана тенденция към намаление на ЛП на фона на наличен капацитет за допълнително окисление. Може би известно подобрене в оксидантния статус; подобрене в клиничното състояние. При пациент III са отбелязани максимални стойности на ЛП, което е свързано с най-ниски изходни нива. Подобренето на показатели при този пациент към 5. СОД като е запазено съотношението окислени/неокислени липиди; корелира с благоприятно състояние на антиоксидантния статус. Наблюдаваната най-ниска способност за допълнителна ЛП при пациент V е свързана с най-лошо съотношение окислени/неокислени липиди, влошаване на оксидантния статус и влошаване на клиничното състояние. Полиорганната недостатъчност при хирургичните пациенти в КС корелира с нивото на окислителното увреждане на тъканите в организма на пациента. Определянето на ОАОС може да бъде използван като маркер в прогнозата на изхода в тази популация пациенти.

Научни публикации и прояви:

- Тодоров А.В., Д. Цонева, Ст. Хинев. Ролята на оксидативния стрес в етиологията и патогенезата на полиорганната недостатъчност. *Анестезиология и Интензивно лечение*, 2010;1:21-31.
- Тодоров А.В., и др. Приложение в клиничната практика на изследването на антиоксидантния статус като прогностичен критерий при пациенти с полиорганна недостатъчност. XVII-ти Национален Конгрес по Анестезиология и Интензивно Лечение с международно участие – Пловдив, България, 27-30 октомври 2011. Доклад, 18-20

*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/2010 Проучване на ранните постоперативни резултати при неврохирургично лечение на дегенеративни заболявания на субаксиалния шиен гръбнак с предна вертеброеза и/или дискоартропластика

Изпълнител : Д-р Дилян Валентинов Фердинандов, редовен докторант

Научен ръководител на изпълнителя (докторант)

- Проф. д-р Венцеслав Бусарски, дм, дмн

Базова организация: МУ-София, МФ, Катедра по неврохирургия, Клиника по неврохирургия, УМБАЛ „Св. Иван Рилски”, Бул. “Акад. Иван Гешов” 15, София 1431

РЕЗУЛТАТИ:

Представяме проведено едноцентрично проспективно контролирано клинично проучване, сравняващо ранните следоперативни резултати при неврохирургичното лечение на дегенеративни заболявания на субаксиалния шиен гръбнак с предна вертеброеза и/или дискова артропластика с период на проследяване до 6 месеца. За периода от януари 2010 до юни 2011 година са лекувани 80 пациента със средна възраст 49,5 години и съотношение мъже: жени е приблизително 1:1. Съставени са три групи: вертеброеза (56 пациента), дискова артропластика (15 пациента) и комбинация от двата подхода (9 пациента). Осъществени са общо 88 оперативни върху 122 нива на шийния гръбнак. Използваните диагностични изследвания са магнитно-резонансно изследване, компютърна томография, рентгенографии, включително статодинамични профилни проекции. Оценени са функционалното възстановяване на пациентите и мобилността на сегмента. Интраоперативното време, следоперативният болничен престой и честотата на усложненията е сходна при трите групи. Наблюдавана е тенденция за по-добър клиничен изход и намаляване на риска за симптоматична дегенеративна болест на съседното ниво в групата с дискова артропластика спрямо останалите. Необходимостта за шийна имобилизацията при дисковата артропластика е статистически значимо по-кратка.

Настоящото поручване потвърждава безопасността и ефективността, но не и категоричното предимството на шийната дискова артропластика. Необходимо е да се прецизират индикациите и да се проведат проучвания с по-голям брой пациенти и по-дълъг период на проследяване.

Научни публикации и прояви:

- Ferdinandov DV, et al. Complications of the anterior retropharyngeal surgical approach to the degenerative cervical spine. International Conference for Healthcare and Medical Students, Dublin, Ireland, 04-05 Nov 2011, Abstract Book
- Ferdinandov DV, et al. Anterior fusion and arthroplasty in degenerative cervical spine – a single center experience. 14th European Congress of Neurosurgery, Rome, Italy, 09-14 Oct 2011, Abstract Book, p. 1137.
- Ferdinandov DV, et al. Early clinical results following arthroplasty for degenerative disease of cervical spine. 19th National Neurosurgical Conference, Nessebar, Bulgaria, 28-31 Oct 2010, Abstract Book, p. 8.
- Ferdinandov DV, et al. Clinical management of cervical radiculopathy and myelopathy – a single center comparative study of surgical techniques. Annual Meeting of the European Association of Neurosurgical Societies, Groningen, The Netherlands, 25-27 Mar 2010, Abstract Book, p. 478.

*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/2010 Триизмерен цефалометричен анализ

Изпълнител: Виктория Георгиева Гургуриева, редовен докторант

Научен ръководител на изпълнителя (докторант):

- Проф. д-р Вера Борисова Крумова, дм

Базова организация за изпълнение на проекта: МУ-София, ФДМ, Катедра по Ортодонтия, бул. Св. Георги Софийски 1

РЕЗУЛТАТИ:

Настоящото изследване имаше за цел да представи графичен метод за пропорционален анализ на лицето, който позволява установяването на индивидуалната норма на меките тъкани и костните структури за всеки пациент. Методът е подходящ за гранични случаи за ортогнатна хирургия. Целите на изследването бяха: Да се представи диагностично приложение на морфометричен метод. Да се сравни точността на линейните измервания на 3D изображения от КТКЛ спрямо конвенционална телерентгенография. Материал и методика: На КТКЛ изображения на 69 пациента с (35 жени и 34 мъже; възраст 10-42 години) с I клас и нелекувани ортодонтски се направиха по 26 линейни измервания и анализираха по мрежовата диаграма на Moogees. Използван беше софтуер на QuickCeph Studio. Линейните измервания между точките се направиха от един изследовател три пъти и се сравниха с анатомичните размери чрез Student's *t*-test (*P* 0.05). Резултати: Анализираха се общо 1794 точки. Средната разлика между

мекотъканныте точки се анализира за всеки комплект данни и беше в границите на 1.06 и 8.07 mm и 1.26и 7.34 mm съответно за телерентгенография и 3D образите. Направените t-test показаха, че резултатите между техниките на мрежовата диаграма не са различни при двете системи ($P > .05$). Заключение: Видове техника на изследваната мрежова диаграма върху двата вида изображения са сравними.

Научни публикации и прояви:

- Гургуриева ВГ. Триизмерен цефалометричен анализ (I част). Ортодонтски преглед, 2011, 13, кн.1, 7-15
- Гургуриева ВГ, Крумова ВБ. Триизмерен цефалометричен анализ (II част). Ортодонтски преглед, 2012, 14, кн.1
- Гургуриева ВГ, Крумова ВБ. Пропорционален анализ по мрежова диаграма върху триизмерни изображения. Орална презентация, XVII^{ти} Конгрес на Балканското Стоматологично Общество, Тирана, Албания, 3-6 Май 2012
- Гургуриева ВГ, Крумова ВБ. Триизмерен цефалометричен анализ. Орална презентация, II Конгрес на Македонското Ортодонтско Общество, Скопие, Македония, 17-20 Май 2012
- Гургуриева ВГ, Крумова ВБ. Пропорционален мрежов анализ на 3D образи. Постерна презентация, 88^{ми} Конгрес на Европейското Ортодонтско Общество, Сантяго де Компостела, Испания, 18-23 Юни 2012

*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 „МЛАД ИЗСЛЕДОВАТЕЛ’ 2011,,

Договор 2-Д/2011 Проучване на ролята на интраоперативното неврофизиологично картиране (brainstem mapping) на пода на четвърти вентрикул при хирургия на мозъчно-стволови тумори

Изпълнител: д-р Калоян Руменов Габровски, редовен докторант

Научен ръководител на изпълнителя (докторант): проф. д-р Марин Белев Маринов, дм, дмн

Базова организация: МУ-София, МФ, Катедра „Неврохирургия”, УМБАЛ „Св. Иван Рилски”, Клиника по неврохирургия, бул. „Акад. Иван Гешов” 15, София 1431

РЕЗУЛТАТИ:

Методът на интраоперативно електрофизиологично картиране на пода на четвърти вентрикул бе приложен за първи път в страната при 6 пациента лекувани оперативно в Клиниката по неврохирургия, УМБАЛ „Св. Иван Рилски” в периода август 2011 – юли 2012 г. Клиничният материал включва 3 болни с интрааксиални сволови лезии (един глиом и 2 кавернозни ангиома) и 3 болни с лезии обхващащи мозъчния ствол по съседство (два медулобластома и един с пилочитен астроцитом). Картиране на заплануваните моторни ядра на ромбоидната ямка бе възможно при всички случаи. Моно- и биполярната стимулация бяха сравнени при 4 от 6-те болни, като не бяха наблюдавани разлики в големината и положението на зоните на отговор на моторните ядра. Сравнението на схематичните изображения на моторните ядра получени въз основа на анатомично и електрофизиологично картиране показва разминаване в 3 (50%) от случаите. При останалите 3 случая интраоперативното неврофизиологично картиране имаше потвърдителен резултат. Методът бе субективно оценен от оператора, като „носещ допълнителна интраоперативна информация” в 3 (50%) от случаите, като „полезен – потвърждаващ анатомичната ориентация” в 2 (33%), и като „невлияещ върху хода на оперативната интервенция в 1 (17%). Въведената методика е лесно осъществима, подобрява анатомичната ориентация на хирурга при мозъчно-стволовата хирургия и е предпоставка за по-добри хирургични резултати при приемлив морбидитет.

Научни публикации и прояви:

- Габровски К, Минкин М, Фердинандов Д, Маринов М. Интраоперативно картиране на пода на четвърти вентрикул – резултати при 6 пациента. XXI Национална конференция по неврохирургия, гр. Варна, 25-28.10.2012г.

*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 18-Д/2011 Изследване ролята на вирусите в патогенезата на идиопатичните възпалителни заболявания на мускулите**Изпълнител:** д-р Десислава Райкова Калинова, редовен докторант**Научен ръководител на изпълнителя (докторант):** Проф. д-р Рашо Колев Рашков, дмн**Базова организация:** МУ-София, МФ, Катедра „Вътрешни болести“, Клиника по Ревматология, УМБАЛ „Св. Иван Рилски“, ул. Урвич №13, София 1612**РЕЗУЛТАТИ:**

В етиопатогенезата на системните заболявания на съединителната тъкан се допуска ролята на различни вируси - ентеровируси, грипни, парагрипни вируси, аденовируси, парамиксовируси, хепатит В и С, HIV, EBV, CMV. Вирусите имат имунопатичен ефект, свързан с индуциране на автоимунния отговор, който участва при различните системни заболявания на съединителната тъкан. Предполагат се няколко възможни патогенетични механизми молекулярна мимикрия; отключване на процеса на апоптоза; образуване и експресия на „неоантигени“ и „скрити“ антигени. Целта на настоящата работа е да се определи честотата на различните антивирусни Ат от клас IgM, както и да се потърси връзка между антивирусните Ат и миозит-свързаните (миозит-специфични и миозит-асоциирани) автоантитела сред група болни с миозит. В настоящия анализ бяха включени 37 болни, на средна възраст $47 \pm 12,92$ с поставена диагноза автоимунен миозит съгласно критериите на Bohan&Peter (1975г.) и 30 контроли. Серумите на болните и контролите бяха изследвани чрез ELISA метод за установяване на антивирусни Ат. Миозит-свързаните Ат бяха изследвани чрез имуноблот анализ и ELISA метод. Връзката между антивирусните и миозит-свързаните Ат беше анализирана чрез χ^2 , Fisher's Exact test, като p не трябва да надхвърля 0.05. При 21 (45%) от изследваните болни се позитивираха IgM Ат насочени срещу различни вирусни причинители – parainfluenza (парагрип), influenza А и В (грип А и В), coxsackie (коксаки), EBV, CMV вирус. Сред болните с положителни антивирусни антитела, миозит-свързаните Ат се позитивираха при 62%. Сравнявайки двете групи пациенти с и без миозитни Ат намерихме статистически значима разлика ($p < 0.05$) т.е миозитните Ат се срещат по-често при болни с положителни антивирусни Ат. Антителата установени с най-висока честота бяха съответно: анти-Ro52 (16%), анти-dsDNA (8%), анти-Jo-1 (5%), анти-Ro60 (5%). Другите Ат се позитивираха в значително по-ниска степен. Установената статистическа сигнификантност между миозит-свързаните и антивирусните Ат може да предполага ролята на вирусите в индуциране на автоимунния отговор, който има основно място в патогенезата на автоимунните миозити.

Научни публикации и прояви:

- Калинова Д, Ковалюва В, Решкова В, Иванова-Тодорова Е, Кюркчиев Д, Рашков Р. Връзка между антивирусни и миозит-свързани антитела сред група болни с автоимунен миозит. Ревматология 4, 2012.
- Калинова Д, Ковалюва В, Иванова-Тодорова Е, Кюркчиев Д, Рашков Р. Вируси и автоимунен отговор. Постер, Научна конференция по Ревматология, XII кръгли маси, 20-23.09.2012г., кк. Златни пясъци, гр. Варна.
- Kalinova D, Ivanova-Todorova E, Kyurkchiev D et Rashkov R. Association between antiviral IgM antibodies and myositis autoantibodies in patients with autoimmune myositis in Bulgarian population. Abstract, EULAR13-1279, EULAR, 12-15 June 2013 Madrid (Европейски конгрес).

- Rashkov R, Kalinova D. Myositis – current concepts. Analysis of the immunological and viral profile in 80 patients with myositis in Bulgarian population. Lecture, Annual Rheumatology Congress of Serbia with international participation, 19th-22nd September 2012, City of Subotica, Serbia.

*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/2011 Диагностична стойност на truscreen® за скрининг на предрака и рака на маточната шийка

Изпълнител: д-р Диляна Валентинова Герова, редовен докторант

НАУЧЕН РЪКОВОДИТЕЛ НА ИЗПЪЛНИТЕЛЯ (ДОКТОРАНТ): Проф. д-р Виктор Борисов Златков, дм

БАЗОВА ОРГАНИЗАЦИЯ ЗА ИЗПЪЛНЕНИЕ НА ПРОЕКТА: МУ-София, МФ, Катедра по акушерство и гинекология, СБАЛАГ „Майчин дом”, София 1431, ул. Здраве 2

РЕЗУЛТАТИ:

Целта на настоящото проучване е да сравним диагностичната стойност на TruScreen® с тази на утвърдени в практиката методи за детекция на предракови заболявания на маточната шийка. В настоящото проучване от прегледаните 301 пациентки за анализ бяха включени 260 жени на възраст от 16 до 69 години, средно 35,82 години, разделени в три групи. След статистическа обработка на получените резултати установихме чувствителност на конвенционална цитонамазка, колпоскопия и TruScreen® съответно 67,44%, 96,55% и 53,85%; и специфичност съответно 83,93%, 45,90% и 78,79%. TruScreen® е представител на методите за цервикален скрининг в реално време. Нашите резултати се доближават до получените в други проучвания: средна по стойност чувствителност и по-висока специфичност на метода, което показва, че има възможност за използването му като първичен скрининг, както и като допълнение на цитологичния. Особено подходящ е на места, където няма цитологични лаборатории и съответни специалисти. Той е бърз метод (резултат при прегледа), не изисква специална квалификация и дълго обучение на оператора (за разлика от колпоскопията) и се приема добре от жените. Предстои да бъдат събрани достатъчен брой случаи с цел по-точно оценяване възможностите на TruScreen®. Удачно е да се установи има ли TruScreen® различна диагностична стойност при лекостепенни и при тежки цервикални изменения, както и ефикасността му като самостоятелен скринингов метод и в комбинация с другите утвърдени в практиката методи.

Научни публикации и прояви:

- Атанасова Д. Truscreen® - Начални резултати; XVI Национална гинекологична конференция, Боровец, “Нови аспекти и методи в гинекологията”, 22-24.03.2012 г., стр. 6

- Атанасова Д, Златков В, Борисов Ст и др. Truscreen® - Начални резултати; Акуш. и гинекол. 2012

*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 20-Д/2011 Проучване информативността на днк методи за изследване на химеризъм при трансплантация на хемопоеични стволови клетки

Изпълнител: Цветелин Иванов Луканов, редовен докторант

Научен ръководител на изпълнителя (докторант): проф. д-р Елисавета Наумова, дмн

Базова организация: Медицински факултет, Катедра по Клинична лаборатория и клинична имунология, УМБАЛ „Александровска”, Клиника по клинична имунология, ул. Георги Софийски 1, 1431 София

РЕЗУЛТАТИ:

Количественият RQ-PCR метод за определяне на химеризъм бе валидиран и въведен в рутинната работа. Направена бе комплексна оценка на PCR-STR и RQ-PCR методите – определена беше тяхната информативност и приложимост при изследването на химеризма. Сравняването на резултатите от различните тестови модели показаха силна корелация помежду си. По време на отчетения период проследихме донорната химера при 14 пациента с общо 74 следтрансплантационни проби, което ни позволи да направим добра оценка на клиничното значение на изследването на химеризма. От наблюдаваната група, трима бяха диагностицирани с отхвърляне на присадката, а един е високо-рисков пациент поради спад в донорната химера и в момента е под наблюдение. При един пациент резултатите от химеризма послужиха като основание за отхвърляне на работната диагноза и за установяване на истинската причина за влошеното клинично състояние. Получените данни показаха важната роля на редовното проследяване нивото на химеризъм за навременното диагностициране на настъпили усложнения. Допълнително, беше разработено и Excel-базирано приложение за анализ на резултатите и поддържане на база данни. 4 Въз основа на получените резултати и направените изводи, препоръчваме съвместното използване на двете техники. Предлагаме при наличие на повече от 3 информативни STR локуса, фрагментният анализ да се използва като основен метод за изследване. След достигане на донорна химера над 98%, мониторирането да се извършва чрез RQ-PCR, което ще позволи по-навременно и по-прецизно диагностициране на евентуално клинично усложнение. При наличие на по-малко от 3 информативни локуса, проследяването на химеризма да се извършва изцяло чрез RQ-PCR.

Научни публикации и прояви:

- Naumova E, Lukanov Ts, Ivanova M et al. The Impact of chimerism analysis for the evaluation of HSCT – our experience. EFI-Workshop: “Updates in Immunogenetics and Histocompatibility”. Bucharest, Romania. 2-3.12.2011. p. 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 5-Д/2011 Прогностична роля на някои маркери на възпалението при пациенти с остри коронарни синдроми със и без нарушения на гликемията

Изпълнител: д-р Жейна Влаева Чернева, редовен докторант

Научен ръководител на изпълнителя (докторант): Проф. д-р Стефан Веселинов Денчев, дм,

Базова организация: МУ-София, МФ, Катедра „Вътрешни болести”, УМБАЛ „Александровска” ЕАД, Клиника по кардиология, ул. "Георги Софийски" № 1, София 1431

РЕЗУЛТАТИ:

Изследвани са общо 255 пациенти с диагноза остър коронарен синдром, приети и лекувани в Клиника по кардиология УМБАЛ “Александровска”, София за периода 02.2009-12.2010 г. От тях 90 (35,3%) са жени и 165 (64,7%) са мъже. Плазмената концентрация на TNF-alpha, hsCRP и MMP-9 е определена на 48-ия час от постъпването при част от пациентите, съответно: TNF-alpha-117 (45,9%)/hsCRP-120 (47,1%)/MMP9-113(44,3%); на шестия месец: TNF-alpha-80(31,4%)/hsCRP-72(28,2%)/MMP9-59(23,1%). Само hsCRP при хоспитализацията от всички изследвани възпалителни цитокини (hsCRP, TNF- α , MMP-9 при постъпването и на шестия месец) корелира с почти всички индекси за хипергликемия - остра, персистираща и хронична хипергликемия; с маркерите за миокардна некроза и с фракцията на изтласкване. Доказа се, че няма връзка между инфламаторните цитокини (hsCRP, TNF- α , MMP-9) при хоспитализацията и на шестия месец с диагнозата за глюкозен метаболизъм при хоспитализацията, на шестия месец и първата година. Гликемията на гладно, гликемията при приема и TAG могат да бъдат използвани като диагностични за развитие на трайни нарушения на ГМ, една година след ОКС. hsCRP при постъпването е по-силният предиктор за вътреболнична смъртност в сравнение с гликемията на гладно. Обратно, показателите за персистираща хипергликемия са по-добри прогностични маркери за шест-месечна преживяемост от hsCRP), като TAG е най-надеждният независим предиктор.

Научни публикации и прояви:

- Денчев С, Чернева Ж, Господинова М, Чернева Р. Хипергликемия и възпалителни цитокини (hsCRP, TNF- α) при пациенти с остър коронарен синдром. Медицинска, 2012 (01), 56-61.
- Чернева Ж, Денчев С, Господинова М, Чернева Р. Възпалителни цитокини при пациенти с ОКС със и без нарушения на глюкозния метаболизъм. Българска кардиология, 2012, XVIII(2), 46-52.
- Cherneva Zh, Denchev SV, Cherneva R et al. Inflammatory cytokines at admission— Independent prognostic markers in patients with acute coronary syndrome and hyperglycaemia. Acute cardiac care
<http://informahealthcare.com/doi/abs/10.3109/17482941.2011.655292?journalCode=acc>

- European Society of Cardiology Congress 2011, Paris, France 27-31.08 - Poster. Clinical significance of hyperglycaemia in ACS patients.
- Acute Cardiac Care 2012, Istanbul, Turkey, 20-22.10 – Moderated Poster. Comparison between clinical significance of inflammatory cytokines and hyperglycaemia in patients with acute coronary syndrome

*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 9-Д/2011 Артериална хипертония. Ранни когнитивни нарушения

Изпълнител: Теодора Иванова Янева-Сиракова, редовен докторант

Научен ръководител на изпълнителя (докторант):

- Проф. д-р Румяна Събчева Търновска-Къдрева, дм
- Проф. д-р Лъчезар Динчов Трайков, дмн

Базова организация: МУ-София, МФ, Катедра вътрешни болести, Клиника по кардиология, УМБАЛ „Александровска”, София 1431, бул. Г. Софийски 1

РЕЗУЛТАТИ:

На база проведеното проспективно проучване за развитието на когнитивни нарушения при пациенти с артериална хипертония и други сърдечно-съдови рискови фактори беше доказано, че: неоптималният контрол на артериалното налягане (АН), както изходно, така и при проследяване; значителният спад в стойностите на АН на фона на лечение; повишената вариабилност на АН; нарушеният денонощен ритъм на АН и наличието на съпътстващи сърдечно-съдови рискови фактори - всички са рискови за развитие на когнитивни нарушения и за тяхното влошаване във времето. Те трябва активно да се търсят и модулират с оглед ефективна профилактика на деменцията.

Научни публикации и прояви:

- Yaneva-Sirakova T, Tarnovska-Kadreva R, Traykov L. Pulse pressure and mild cognitive impairment. J Cardiovasc Med (Hagerstown). 2012; 13(11): 735-40.
- Yaneva-Sirakova T, Tarnovska-Kadreva R, Traykov L. The role of suboptimal home-measured blood pressure control for cognitive decline. Dement Geriatr Cogn Dis Extra. 2012; 2: 112-9.
- Янева-Сиракова Т, Търновска-Къдрева Р, Трайков Л. Пулсово налягане и когнитивни нарушения при пациенти с артериална хипертония. Българска кардиология 2012; 1: 5-13.
- Yaneva-Sirakova T, Tarnovska-Kadreva R, Traykov L. Cognitive impairment prevention in hypertensive patients. 22nd European Meeting on Hypertension and Cardiovascular Protection 26-29 April 2012 London, United Kingdom. e513 (PP.34.117)

*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 12-Д/2011 Изследване на взаимовръзката между ендотелната дисфункция и автономната нервна система при пациенти с коронарни сърдечни заболявания

Изпълнител: Тонка Герова Куртева, редовен докторант

Научен ръководител на изпълнителя (докторант): Проф. Асен Рачев Гудев, дмн

Базова организация: Медицински факултет, УМБАЛ „Царица Йоанна – ИСУЛ”, Клиника по кардиология, ул. Бяло море 8, София 1527

РЕЗУЛТАТИ:

Цел: Изследване на връзката между ендотелната дисфункция и автономната регулация в патогенезата на исхемичната болест на сърцето (ИБС). **Методи:** Изследвани са 42 пациента с остър коронарен синдром (ОКС), 20 пациента с рискови фактори за ИБС (контролна група) и 20 здрави контроли. Ендотелната функция е оценена чрез измерване на индекса на реактивна хиперемия (ИРХ) с периферна артериална тонометрия. Автономната нервна система е оценена чрез изследване на вариабилитета на сърдечната честота. Биомаркерите hsCRP и sCD40L са изследвани с ELISA техника. **Резултати:** ИРХ е сигнификантно по-нисък при пациентите с ОКС и тези от контролна група в сравнение със здравите контроли (1.57 ± 0.53 и 1.82 ± 0.37 спрямо 2.05 ± 0.42), $p=0.007$. Пациентите с ОКС се характеризират със сигнификантно по-ниски стойности на SDANN и LF (12.45 ± 9.43 спрямо 18.27 ± 18.11 , $p=0.007$ и 0.073 ± 0.033 спрямо 0.079 ± 0.024 , $p=0.048$) в сравнение със здравите контроли. Здравите контроли имат сигнификантно по-високи стойности на SDNN и Valsalva ratio в спрямо пациентите от контролната група (50.82 ± 18.14 спрямо 50.37 ± 54.95 , $p=0.026$ и 1.40 ± 0.13 спрямо 1.36 ± 0.38 , $p=0.006$). hsCRP е сигнификантно по-висок при пациентите с ОКС и контролната група в сравнение със здравите контроли (7.30 ± 3.08 и 7.04 ± 3.23 спрямо 2.83 ± 2.74 , $p=0.001$).

Заклучение: Нарушенията в ендотелноклетъчната функция и автономната нервна регулация са ранен маркер за развитието на ИБС.

Научни публикации и прояви:

- Куртева Т и други. Взаимовръзка между автономната нервна система и ендотелната дисфункция при пациенти с исхемична болест на сърцето. Българска кардиология.
- Kurteva T et al. Endothelial dysfunction and autonomic nervous system activity in the development of coronary artery disease, Poster presentation. 81th European Atherosclerosis Society Congress (EAS2013) in Lyon, France, June 2-5, 2013.

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/2011 Изследване на вентрикуло – съдовото куплиране при пациенти със сърдечна недостатъчност със запазена фракция на изтласкване**Изпълнител:** Десислава Петрова Сомлева, редовен докторант**Научен ръководител на изпълнителя (докторант):** Проф. Асен Рачев Гудев, дмн.,**Базова организация:** Медицински факултет, Катедра по спешна медицина, УМБАЛ „Царица Йоанна – ИСУЛ”, Клиника по кардиология, ул. Бяло море 8, гр. София, 1527**РЕЗУЛТАТИ:**

Целта е изследване на взаимодействието между лявата камера и артериалните съдове и отдиференциране на допълнителни патофизиологични механизми за развитие на сърдечна недостатъчност със запазена фракция на изтласкване. Изследвани са 40 пациента със сърдечна недостатъчност и запазена фракция на изтласкване (СНзФИ); 40 пациента с артериална хипертония (АХ); 21 здрави контроли. Артериалната ригидност е определена чрез каротидо-феморалната скорост на пулсовата (СПВ). Ехокардиографски са определени ЛКмаса, степента на диастолна дисфункция и систолните скорости на миокарда. Неинвазивно са измерени ефективния артериален еластанс (Еа) и телесистолния еластанс (Еес). Матриксни металопротеинази 2 и 9 (ММП-2 и ММП-9) са изследвани с ELISA техника. Пациентите със СНзФИ спрямо пациентите с АХ и здравите контроли се характеризират със сигнификантно по-високи СПВ ($p < 0.0001$), ЛКмаса ($p < 0.0001$) и степен на диастолна дисфункция ($p < 0.0001$). Сistolните скорости на миокарда са сигнификантно понижени при пациентите със СНзФИ спрямо тези при АХ и здравите контроли ($p = 0.002$). Еа и Еес са по-високи при пациентите с АХ и СНзФИ. Липсва статистическа значима разлика в групите по отношение на Еа/Еес и ММП-9. ММП-2 е сигнификантно по-висока при пациентите със СНзФИ и АХ в сравнение със здравите контроли ($p = 0.047$). Повишената съдова ригидност редуцира циркулаторния кълмлайнс и може да доведе до развитие на СНзФИ.

Научни публикации и научни прояви:

- Сомлева Д и др. Ролята на вентрикуло-съдовото куплиране в развитието на сърдечна недостатъчност със запазена фракция на изтласкване. *Българска кардиология*, 2012, № 3, 25 – 32.
- Сомлева Д и др. Артериална ригидност при пациенти със сърдечна недостатъчност и запазена фракция на изтласкване. *Сърдечно-съдови заболявания*, 2012, № 3, под печат.
- Somleva D et al. The role of matrix metalloproteinases 2 and 9 in vascular and ventricular remodeling in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Proceedings of the Bulgarian Academy of Sciences*. In press.
- Somleva D et al. The role of arterial hypertension for development of heart failure with preserved ejection fraction. 22nd European meeting on hypertension and cardiovascular protection, London, April 26-29, 2012. Poster presentation.
- Somleva D et al. Ventricular-arterial interaction in heart failure with preserved ejection fraction. *Heart Failure*, Belgrade, May 19-22, 2012. Poster presentation.
- Сомлева Д и др. Вентрикуло-съдовото куплиране при пациенти със сърдечна недостатъчност и запазена фракция на изтласкване. XIII-ти Национален конгрес по кардиология с международно участие, София, 4-7 октомври 2012. Презентация в сесия Млад изследовател.

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/2011 Оценка на клетъчната смърт при хроничните чернодробни заболявания

Изпълнител: д-р Цветелина Димитрова Маринова, редовен докторант

Научен ръководител на изпълнителя (докторант):

- Проф. д-р Людмила Матева Владимирова, дмн
- Проф. д-р Добрин Аврамов Свиначков, дмн

Базова организация: МУ-София, Медицински Факултет-София, Катедра „Вътрешни болести”, УМБАЛ „Св. Иван Рилски”, Клиника по гастроентерология бул. „Ив. Ев. Гешов” 15 София 1431

РЕЗУЛТАТИ:

Неалкохолната стеатозна болест (НАСБ) е чернодробната изява на метаболитния синдром. Тя включва целия спектър на чернодробно увреждане - стеатоза, хепатит, с или без фиброза и цироза, през които преминават и хроничните вирусни хепатити. Прехода от стеатоза в хепатит възниква при съответни стимули за клетъчна смърт. СК18 (СК-М65 и СК-М30) е нов маркер за клетъчна смърт (апоптоза/некроза) и индикатор за чернодробно възпаление. Целта е да се оцени клетъчната смърт чрез изследване на СК18 при болни с хронични чернодробни заболявания и да се сравни с биохимичните показатели и хистологичните данни. СК18 се изследва при 83 лица (20 с НАСБ, 21 с ХСХ, 22 с ХВХ, 20 контроли) чрез ELISA в серум (Aoptosense M30 и Aoptosense M65 на Reviva AB). Средните стойности установени за СК30 е 177,6 U/L, а за СК65 - 663,7 U/L. Установиха се корелации с АСАТ и АЛАТ, с хистологичната активност. Не се показаха връзки на СК18 с пола, възрастта и степента на фиброза. Изводите, които могат да се направят са, че СК-М65 и СК-М30 са неинвазивни сурогатни маркери за оценка на чернодробното възпаление и хистологичната активност. СК-М6 може да се прилага като маркер за диференциална диагноза между НАСБ и ХСХ.

Научни публикации и прояви: Няма приложени

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/2011 Откриване на мутации в гена на порфобилиноген деаминаза при български семейства с остра интермитираща порфирия**Изпълнител:** д-р Соня Стефкова Драгнева, редовен докторант**Научен ръководител на изпълнителя (докторант):** Проф. д-р Людмила Матева Владимирова, дмн**Базова организация:** МУ- София, МФ, Катедра "Вътрешни болести", Клиника по гастроентерология, УМБАЛ "Свети Иван Рилски" бул. "Акад. Иван Гешов" 15, София 1431**РЕЗУЛТАТИ:**

Порфириите са вещество обменни заболявания, дължащи се на вродени или придобити дефекти на специфични ензими от биосинтезата на хема. Трудностите на биохимичната диагноза могат да бъдат преодоляни с въвеждане на молекулярно биологичен метод за доказване на мутациите в гена на порфобилиноген деаминазата. В настоящото проучване бяха включени 6 лица с доказана остра интермитентна порфирия и 1 здраво контролно лице. Осъществени са изолиране на ДНК, намножаване със специфични праймери на всички екзони на гена за порфобилиноген деаминазата и директно секвениране на подбраните участъци. Установиха се точкова мутация в екзон 1 позиция 65 от началото на екзона замяна на С с Т при пациенти No 2, No 3 и No 5, която попада в нетранслируем участък. Установи се нон-сенса мутация в екзон 10 замяна на G с T на позиция 108 при пациенти No 2, No 3 и No 5. Установиха се точкови мутации в интрони 3-4 позиция 313 от началото на интрона, замяна на G с A; замяна на A със C в интрон 7-8 2 бази преди началото на екзон 8; замяна на C с A в интрон 10-11 19 бази преди началото на екзон 11. Смесът им не е ясен.

Научни публикации и прояви: Няма приложени

*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 27-Д/2011 Серумни нива на апелин при мъже с метаболитен синдром с или без хипогонадизъм.**Изпълнител:** д-р Петя Емилова Ангелова, редовен докторант**Научен ръководител на изпълнителя (докторант):** Проф. д-р Здравко Асенов Каменов, дмн**Базова организация:** МУ-София, МФ, Катедра „Вътрешни болести”, Клиника по ендокринология, УМБАЛ „Александровска”, бул. „Георги Софийски” №1, София 1431**РЕЗУЛТАТИ:**

Апелинът е нов адипокин, чиято роля в метаболитните отклонения предстои да бъде уточнена. Целта на нашата работа бе да се установят отношенията му с късния хипогонадизъм (LON) при мъже с метаболитен синдром (МС). Материали и методи: В проучването бяха включени 99 мъже. От тях 65 бяха с МС, а останалите 34 контролна група (К). В групата с МС се оформиха две подгрупи- с ниски нива на общия тестостерон (Т) и с нормални нива на общия

Т. На пациентите с ЛОН бе назначена тестостерон-заместителна терапия. Резултати: Групите МС и К не се отличават по възраст и ръст, но се отличават значимо по тегло, ИТМ и общия Т. Установиха се разлики ($p < 0,05$) между апелиновите нива на МС и К, както и между подгрупата с нормален Т в МС спрямо К. Не се установи корелация между нивата на апелина и Т. Установени бяха обаче, корелации с ЛДЛ-холестерола в МС, гликирания хемоглобин при пациентите със ЗД2 и серумния креатинин на мъжете с МС. При пациентите на тестостерон-заместителна терапия се установи тенденция за понижаване нивата на апелина в хода на лечението. Изводи: Нашите данни показваха, че апелиновите нива се отличават при наличие на МС, но не установиха значима връзка с Т нива, въпреки тенденцията за промяна при лекуваните пациенти.

Научни публикации и прояви:

- Angelova P, Kamenov Z, Tsakova A. Apelin levels in men with metabolic syndrome with or without hypogonadism. European Congress of Endocrinology 2013. Copenhagen, Denmark. 27 April – 1 May 2013. Abstract № 0898

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 6-Д/2011 Следоперативно проследяване на пациенти с дегенеративни заболявания на шийния гръбнак – сравнително проучване на неврохирургични техники с преден достъп

Изпълнител: Д-р Дилян Валентинов Фердинандов, редовен докторант

Научен ръководител на изпълнителя (докторант): Доц. д-р Васил Христов Каракостов, дм

Базова организация: Катедра по неврохирургия, МФ на МУ-София, Клиника по неврохирургия, УМБАЛ “Св. Иван Рилски”, София 1431, бул. “Акад. Иван Гешов” 15

РЕЗУЛТАТИ:

Представяме едноцентрово проучване, сравняващо следоперативните резултати при неврохирургично лечение на дегенеративни заболявания на шийния гръбнак чрез техники с преден достъп. Съставена бе база-данни, включваща 455 пациента, при които е проведено оперативно лечение за периода от януари 2006 до декември 2012 година по повод дегенеративно заболяване на шийния гръбнак. Минималният срок на проследяване на пациентите бе 6 месеца след проведената интервенция. След прилагане на включващи и изключващи критерии в проучването бяха включени 403 пациента на средна възраст 49,4 години и със съотношение мъже:жени 1,33:1. Осъществени бяха общо 456 оперативни интервенции върху 623 нива на шийния гръбнак. Клиничният изход бе определен чрез цялостния успех от лечението. Оценени също така бяха функционалното възстановяване, оперативно време, болничен престой, необходимост от следоперативна шийна имобилизация, радиологични показатели и риск за симптоматична дегенеративна болест на съседното ниво. Анализирани бяха грешките и усложненията от хирургичното лечение. Настоящото проучване потвърждава ефективността на оперативното лечение при дегенеративни заболявания на

шийния гръбнак чрез преден достъп. От най-голямо значение за изхода е адекватната декомпресия на невралните структури и избягване на усложнения. Хирургичната техника трябва да се определя от прецизните индикациите при всеки пациент.

Научни публикации и прояви:

- Ferdinandov D, Mihaylova S, Ninov K, Bussarsky A, Karakostov V, Romansky K, Marinov M, Bussarsky V. Complications of the anterior retropharyngeal surgical approach to the degenerative cervical spine. Royal College of Surgeons in Ireland – Student Medical Journal
- Ferdinandov D, Tsekov I, Bussarsky V, Kalvatchev Z (2012) Biotechnologies in the treatment of degenerative disc disease of the cervical spine. *Biotechnol Biotechnol Eq*, DOI: 10.5504/bbeq.2011.0136, *Impact factor: 0.760*
- Ferdinandov D, Karakostov V, Hristov H, Bussarsky A, Romansky K, Marinov M, Bussarsky V. Operative treatment of degenerative diseases of the cervical spine – mistakes and complications of the anterior approach. 21st National Conference of Neurosurgery, Varna, Bulgaria, 25-28 Oct 2012
 - Ferdinandov D, Tomov N, Karakostov V, Bussarsky A, Marinov M, Romansky K, Bussarsky V. Short-term results of a study comparing anterior cervical interbody fusion and disc arthroplasty in patients with radiculopathy. 23rd European Students' Conference (ESC), Berlin, Germany, 17-20 Sep 2012, *European Journal of Medical Research*, 2012, *Impact factor: 1.130*,
 - Tomov N, Ferdinandov D, Stratev A, Mihaylova S, Ivanova A, Petrova I, Ninov K, Bussarsky V, Marinov M. Surgical treatment of cervical spine trauma – single center experience. 11th International Congress of Medical Sciences, Sofia, Bulgaria, 03-06 May 2012, *Tribuna Medica*, 2012, LXIV(1):220.
 - Ferdinandov D, Karakostov V, Bussarsky V. Interbody fusion vs. disc arthroplasty in the cervical spine: a systematic review. 7th Black Sea Neurosurgical Congress, Pravets, Bulgaria, 17-20 Nov 2011, *Abstract Book*, p. 12.
 - Ferdinandov D, Bussarsky A, Tatarchev L, William A, Ninov K, Stoyanchev N, Mirchev N, Karakostov V, Marinov M, Bussarsky V. Combination of interbody fusion and disc arthroplasty in patients with multilevel degenerative disease of the cervical spine. 7th Black Sea Neurosurgical Congress, Pravets, Bulgaria, 17-20 Nov 2011, *Abstract Book*, p. 51.
 - Ferdinandov D, Kounin G, Hadzhiyanov A, Gabrovski K, Avramov R, Slavkov D, Genova D, Ranguelov C, Bussarsky A, Karakostov V, Marinov M, Bussarsky V. Cervical disc arthroplasty in patients with spondylodiscogenic myelopathy. 7th Black Sea Neurosurgical Congress, Pravets, Bulgaria, 17-20 Nov 2011, *Abstract Book*, pp. 51-52.
 - Mihaylova S, Ferdinandov D, Ninov K, Bussarsky A, Karakostov V, Romansky K, Marinov M, Bussarsky V. Complications of the anterior retropharyngeal surgical approach to the degenerative cervical spine. 1st International Conference for Healthcare and Medical Students, Dublin, Ireland, 04-05 Nov 2011, *Abstract Book*, p. 24.
 - Mirchev N, Bussarsky V, Hadjianov A, Ferdinandov D, Genova D. Surgical radicality, correction of craniocervical instability and outcome in patients with craniocervical lesions. 14th European Congress of Neurosurgery, Rome, Italy, 09-14 Oct 2011, *Abstract Book*, p. 760.
 - Ferdinandov DV, Bussarsky AV, Mirchev NT, Kounin GK, Ninov KN, Gabrovski KR, Enchev YP, Romansky KV, Karakostov VH, Marinov MB, Bussarsky VA. Anterior fusion and

arthroplasty in degenerative cervical spine – a single center experience. 14th European Congress of Neurosurgery, Rome, Italy, 09-14 Oct 2011, Abstract Book, p. 1137.

*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/2011 Роля на анаеробните бактерии при инфекциозни баланити

Изпълнител: Д-р Ангел Янков Митев, редовен докторант

Научен ръководител на изпълнителя (докторант): Доц. д-р Гриша Стефанов Матеев, дм

Базова организация: МУ-София, МФ, Катедра по дерматология и венерология, УМБАЛ Александровска, Клиника по кожни и венерически болести

РЕЗУЛТАТИ:

Анаероби бяха доказани в 34 (70.8%) от 48 нелекуваните симптоматични пациенти, в 2 от 9 безсимптомни (22,2%), и в 8 (53.3%) от лекуваните симптоматични. Различни (23) анаеробни видове бяха открити, най-често срещаните Грам-отрицателни анаероби бяха *Prevotella* spp. (14 щам) и най-често срещаните Грам-положителни анаероби, бяха Грам-положителните анаеробни коки (26). При Грам-отрицателните анаероби, резистентността към amoxicillin, metronidazole, clindamycin, tetracycline, levofloxacin и amoxicillin / clavulanate беше 42,1%, 0%, 52,6%, 53,3%, 86,7% и съотв. 5,2% . Cefinase тестът беше положителен при amoxicillin-устойчивите Грам-отрицателни анаероби. При Грам-положителните анаероби, резистентност към metronidazole, clindamycin, tetracycline, levofloxacin и amoxicillin / clavulanate беше намерена в 18,2%, 34,1%, 52,6%, 36,8% и 0%, съответно. Резистентността към amoxicillin в Грам-положителните анаероби не се обсъжда защото граничната стойност за тях трябва да бъде по-висока от тази за Грам-отрицателните анаероби [Dubreuil et al., 1999]. МПК на антибиотиците срещу анаеробни от 34 пациенти, определени с Е теста. Сходни резултати са получени от двата метода за тестване на чувствителността.

Научни публикации и прояви:

- Boyanova L, Mitev A, Gergova G, Mateev G, Mitov I. High prevalence and resistance rates to antibiotics in anaerobic bacteria in specimens from patients with chronic balanitis. *Anaerobe*. 2012; 18: 414-416. Doi: 10.1016/j.anaerobe.2012.06.002 (IF₂₀₁₀: 2.448)
- Mitev A, Boyanova L, Mateev G, Gergova G, Mitov I, Presence of anaerobes in patients with chronic balanitis and healthy controls *Dermatology and venereology* 2012 edition 2/ page 44-47

*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 17-Д/2011 Имунохроматографски тестове за бърза диагностика на грип при пациенти с епидемиологични и клинични данни за грип**Изпълнител:** Д-р Абдулхамид Али Кахтан, редовен докторант**Научен ръководител на изпълнителя (докторант):** Проф. д-р Майда Митова Тихолова, дм**Базова организация:** МУ-София, МФ, Катедра по инфекциозни болести, паразитология и тропическа медицина с база за обучение - Клиника по инфекциозни болести на СБАЛИПБ "Проф. Иван Киров", София, бул. Акад.Ив.Гешов 17**РЕЗУЛТАТИ:**

Установено е заразяване с грипни вируси при 69% (70/102) от проследените пациенти. В групата на изследваните по ICM и PCR резултатите съвпадат в 87 % (39/45). Грипен вирус тип А се открива в 64 % (65/102). Само при 1 болен е установен грип В. Прави впечатление откриването на коинфекции в значителен процент от изследваните болни с етиологично потвърдена диагноза – 13% (9/70). При 4 болни се установява коинфекция с грипен вирус тип А и В, а в 5 случая – коинфекция с грип А и ротавирус. Възрастово преобладаване е за сметка на детската възраст – 70 % (71/102). Клиничните данни на болните с етиологично доказана грипна инфекция показват, че общата отпадналост и фебрилитът са основна проява на заболяването в 100 % (70/170). Катаралният синдром протича с разнообразни прояви. С най-висока честота се открива ларинготрахеит – 100 % (70/170). Диспептични прояви установяваме в 36% (25/70) от болните. По-често дисептичните прояви са при децата – 30% (21/70). Най-често е повръщанто в 36% (25/70). Диария се открива в 13% (9/70%) от болните и коремни болки в 4% (3/70). Разпределението на клиничните форми при болните с грип тип А е както следва: неусложнени в 74% (48/65) и тежко протичащи с усложнения форми в 26 % (17/65). От тях: пневмония – при 9 болни, мозъчен едем при 7 и остър среден отит при 1. Протичането на установените от нас коинфекции показват, че при 2-ма от пациентите с грип А и грип В заболяването преминава като неусложнен грип. От наблюдаваните пациенти единствените болни с менингоенцефалит са тези с коинфекция грип А и грип В. Петте деца с коинфекция грип А и ротавируси прекарват заболяването с токсикоинфекциозен синдром, ларинготрахеит и умерено изразена водниста диария. Етиологично лечение с оселтамивир е приложено при 54 болни с доказан грип. При 49 от тях ранното лечение води до подобрене в състоянието на пациентите и нормализирането на температурата в рамките на първите 24 часа от първия прием на препарата. При 2-ма болни температурата се нормализира до 48-ия час. При 5 пациенти лечението с оселтамивир не води до бързо обратно развитие на симптоматиката. Това се свързва с късно поставената диагноза и ненавременно започване на лечението. **Заклучение:** Бързите методи за етиологична диагноза са от съществена полза за ранно поставяне на диагнозата и провеждане на навременно и адекватно лечение при болните с грип.

Научни публикации и прояви:

- Kahtan A, Mangarov A, Tiholova M и др. Проучване на болни деца с грип през сезон 2011/2012, чрез прилагане на метод за бърза диагностика. Списание „Наука пулмология“ 2012 г.; 7 (1): 19 - 22.
- Kahtan A, Tiholova M и др. X Юбилеен национален конгрес по клинична микробиология и инфекции на БАМ, 26-29 април 2012 г. в Пловдив стр. 29 – 30.

- Kahtan A1, Mangarov A, Tiholova M et al. Национална конференция за общо практикуващи лекари и педиатри с международно участие, 24-26 май 2012 г. в Слънчев бряг. Стр. 44 - 45.

*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 8-Д/2011 Оценка на процесите на ремоделиране на периодонталното пространство с помощта на биомаркери от слюнка и гингивална течност (ММР-8 и П-1β), в хода на ортодонско лечение с фиксирана техника

Изпълнител: Д-р Лора-Леонида Стоянова Карапеева-Рибагин, редовен докторант

Научен ръководител на изпълнителя (докторант): Проф. д-р Мая Рашева Рашкова

Базова организация: МУ-София, ФДМ, Катедра по детска дентална медицина, ул. Св. Георги Софийски №1

РЕЗУЛТАТИ:

В хода на ортодонското лечение, процесите на ремоделиране са резултат от сложни механизми, контролирани от различни тъканни медиатори. Матрикс металопротеиназа-8 (ММР-8) (колагеназа 2) е сред най-ефективните ензими инициращи колагеновото разграждане. Ортодонското лечение с неподвижни системи променя оралната среда и влияе на орално хигиенния и гингивален статус. П-1β е важен маркер на началната тъканна реакция при процесите на ремоделиране в хода на ортодонско лечение. На 31 деца/11-18годишна възраст/, на които се провеждаше ортодонско лечение с фиксирана техника /15 с активно действащи брекети и 16 с пасивно действаща система/, в проспективно проучване, бяха проследени основни пародонтални клинични и лабораторни параметри, в продължение на 18 месеца: ОХИ, РВИ, GCF, стимулирана слюнка. Бяха изследвани и нивата на ММР-8 и П-1β в проби от GCF и слюнка в шест последователни посещения, чрез твърдофазов имуноензимен метод – ELISA. Резултатите бяха отчетени на ELISA ридър „Multiscan plus“ с 450nm дължина на вълната. Резултатите показват, че: (1) При изследваните пациенти, орално хигиенният статус, по време на ортодонското лечение, се поддържа в задоволителни граници; (2) гингивалното възпаление е незначително, независимо от повишеното плаконатрупване; (3) Количествата гингивална течност се повишават, като пикът им е около третия месец от лечението; (4) П-1β в ГТ е в границите от 51,989 до 100,766pg/ml и може да се приеме за маркер на тъканните промени в хода на лечението; (5) нивата на ММР-8 показват динамика в хода на ортодонското лечение както в ГТ, така и в слюнката. Към средата на лечението, нивата на ММР-8 се различават при различните по-вид зъби (резци и кучешки зъби). ММР – 8 може да се приеме за отличен маркер на костното ремоделиране в хода на орт. лечение. (6) Различните брекетни системи въздействат по различен начин върху пародонталните структури, което се демонстрира с различните нива на П-1β в хода на лечението. Динамиката на ММР-8 също се влияе от вида на системата брекети.

Научни публикации и прояви:

- Риблагин Л, Рашкова М. MMP-8 и IL-1 β -основни маркери на тъканното ремоделиране по време на ортодонтско лечение (Литературен обзор), Дентална медицина, 2011,93,2 ,158-165;
- Риблагин Л, Рашкова М. Матрикс металопротеиназа - 8 и интерлевкин - 1 β в гингивална течност при деца през първите три месеца от ортодонтското лечение с фиксирана техника, Folia Medica, 2012,54, 3, 50- 56;
- Риблагин Л, Рашкова М. Нива на цитокона интерлевкин-1 β в гингивална течност по време на ортодонтско движение на зъбите;Проблеми на денталната медицина,2012;Vol 38;13-19;
- Риблагин Л, Рашкова М. MMP-8 И IL-1 β в гингивална течност през първите 3 месеца от ортодонтско лечение с фиксирана техника при деца, Майски дни на българската дентална медицина, ФДМ. МУ-Пловид, 19-21 май, 2011, гр. Александрополис, Гърция (постер);
- Риблагин Л, Рашкова М. Колагеназа 2 – маркер за тъканни промени през едногодишно ортодонтско лечение на деца с брекети. Научна сесия-50 години Детска Денаталана Медицина в България; 05.10.2012;(орална презентация);
- Karapееva-Ribagin L, Ribagin I, Rashkova M. Dynamics of gingival status during orthodontic treatment Medical University Sofia – Faculty of Dental Medicine Presented at the 88th Annual Session of the Greater New York Dental Meeting in 2012; New York USA - 25.11.2012(poster)
- Karapееva-Ribagin L, Ribagin I, Rashkova M.. MMP-8 - A Marker of Periodontal Remodeling In Orthodontic Treatment Medical University Sofia – Faculty of Dental Medicine Presented at the 88th Annual Session of the Greater New York Dental Meeting in 2012; New York USA - 25.11.2012(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.*

МЕДИКО-СОЦИАЛНА ОБЛАСТ „МЛАД ИЗСЛЕДОВАТЕЛ’ 2010,,**Договор 19-Д/2010 Проучване на обществените нагласи по някои етични и правни проблеми в биомедицинската практика****Изпълнител:** Радой Светославов Кръстев, редовен докторант**Научен ръководител на изпълнителя (докторант):**

- Проф. д-р Ваньо Иванов Митев, дм, дбн
- Доц. Христина Евлогиева Живкова, дм

Базова организация: МУ-София, МФ, Катедра по химия и биохимия тел. +359 2 9172 692, +359 885741032, radoyk@yahoo.com**РЕЗУЛТАТИ**

Проектът беше осъществен чрез създаване на уеб сайт, на който беше качена анкета от 25 въпроса, полезна информация по въпросите от анкетата, информация за законодателствата на европейските страни, новини, контакти, полезни връзки и форум.

Сайтът бе разработен върху динамична система за управление на съдържанието./Word press/ За конфигурирането и настройките й бяха използвани следните програмни езици: php, mysql, html, css. На допитването се отзоваха 994 респонденти. По демографски признаци те се разпределиха по следния начин: над 80% от попълнителите анкетата са в фертилна възраст /18 - 43 г/, по обясними причини повечето от тях са жени. Най-голям интерес са проявили хората с висше образование, следвани от тези със средно образование. Най-голям брой респонденти са семейни хора, следвани от несемейните и на трета позиция, от хора живеещи на семейни начала.

По първия въпрос за пределната възраст на жените за асистирана репродукция най-много са привържениците /повече от 50%/ на съществуващата до скоро ограничаваща възраст за ин витро оплождане 43 г. Нагласата на общественото мнение е да има достъп и за самотните жени до асистираната репродукция. Положителните отговори надхвърлят 80%. По отношение на достъпа до асистирана репродукция на дамски двойки мнението на респондентите е по-критично в сравнение със самотните жени. Тук само 45 % са избрали положителния отговор, срещу 38 % отрицателни отговори. Преобладаващата част от респондентите /над 70%/ желаят сурогатството да бъде узаконено в България. По-голямата част от респондентите считат че сурогатството трябва да бъде комерсиално т.е. бъдещите родители трябва да заплащат не само разходите по бременността, но и заплата на сурогатната майка Над 50% от нашите респонденти считат че сурогатството може да доведе до експлоатация на бедни жени, превръщайки ги в „инкубатори” за бебета. Мнозинството от респондентите считат че сурогатство трябва да се извършва само по медицински причини. 38% от респондентите считат, че сурогатството трябва да е достъпно и за хомосексуални двойки и за самотни жени и мъже. Малко по-голям процент /45%/ счита че то трябва да бъде достъпно само за хетеросексуални двойки. Около половината от респондентите смятат , че възможността с помоща на новите постижения в биомедицината да се избегне раждането на болни деца е всъщност селекция на човешки същества.

Мнозинството от респондентите са на мнение, че „излишните” ин витро ембриони трябва да бъдат дарени на друга бездетна двойка. Около 1/5 от респондентите са привърженици на предоставянето им за научни изследвания и също толкова са за тяхното унищожаване. Около

4% от хората считат, че „излишните” ембриони трябва да бъдат предоставени срещу заплащане на друга бездетна двойка. Хората се оказаха чувствителни за всички поставени етични и правни проблеми, повечето от които въобще не са засегнати в българското законодателство. Това ни дава основание да се обърнем към законодателя и да му предложим да създаде един специален закон обхващащ всички проблеми на асистираната репродукция, заместващото майчинство, защитата на ембриона ин витро, регламентацията на предимплантационната диагностика, анонимност или не на донорите на гаметите.

Научни публикации и прояви:

- Кръстев РС, ВИ. Митев, човешкият ембрион ин витро субект или обект в медицината, Науката и правото СП. „Здравна политика и мениджмънт” 2011

*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.*

**КОНКУРС „ИЗГРАЖДАНЕ НА ИНФРАСТРУКТУРА ЗА
НАУЧНИ ИЗСЛЕДВАНИЯ В МУ – СОФИЯ” 2009 г.,
ФИНАНСИРАНИ ПРЕЗ 2010 г.**

Договор 1-И/2010 Създаване на инфраструктура за интрадисциплинарно експериментално – научно развитие на денталната медицина.

Водещ изследовател: Доц. д-р Лаура Стефанова Андреева

Членове на изследователския екип:

- Доц. д-р Радосвета Василева
- Гл. ас. д-р Наталия Гатева-Грънчарова

Базова организация: МУ-София, ФДМ, ул. Св. Георги Софийски 1,
laura_andreeva@yahoo.com

РЕЗУЛТАТИ:

В съвременната Дентална Медицина се обособиха три основни направления – изследване на адхезията; въвеждане на триизмерните методи на изследване и изследване стабилността на оклузията. Настоящият проект имаше за цел да създаде инфраструктура за научно – експериментални изследвания в тези три области на денталната медицина. Благодарение на конфигурацията от апаратура и софтуерен продукт беше поставен началото за създаването на експериментална научна лаборатория. Материал: за изследване бяха направени на екстрахиранни зъби; на дигитални телерентгенографии и на фотоснимки. Оклузалните контакти се регистрираха на пациенти с различни ЗЧД, при които се отчитаха туберкулно – фисурните сключвания. Резултатите от научните изследвания бяха насочени към създаването на методики за: тестване на здравната връзка между използваните материали и зъба при силата на прилагане на перпендикулярни и успоредни на зъбната повърхност сили; измерване процепа между obturационния материал и зъба, за целта бяха създадени критерии за оценка на СЕМ; изработка на образци от екстрахиранни зъби за изпитване якост на опън; адхезионна якост на микроопън на стенд тип „LMT – 100”; разработи методика за изследване и прогнозиране на профила на пациентите с незавършено развитие на лицевия скелет; създаде методика за изследване на стабилността на оклузията при пациенти със ЗЧД. За всички методики бяха създадени методи за съхраняване на данните.

Научни публикации и прояви:

- Василева Р, Гатева Н, Янчева С. Методология при изпитване на дентални материали за obtуриране на кавитети 12-ти научен конгрес на БЗС 14-16 юни 2012 год. – постерна сесия
- Янчева С, Василева Р. Сравнително in vitro изследване на маргиналната проникваемост при 2-ри клас кавитети, възстановени със силоранов и метакрилатен високонапълнен композит за дистални зъби 12-ти научен конгрес на БЗС 14-16 юни 2012 год. – постерна сесия

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

Договор 2-И/2009 Оборудване на вивариум, съгласно нормативните изисквания за работа с опитни животни

Водещ изследовател: чл. кор., проф. д-р Владимир Атанасов Овчаров, дм, дмн

Членове на изследователския екип:

- Проф. д-р Иван Митов, дмн
- Проф. д-р Надка Бояджиева, дмн
- Проф. д-р Александър Стойнев, дмн
- Доц. Димитър Михов, дм
- Доц. д-р Недка Трифонова, дм
- Гл. ас. д-р Юри Няголов дм
- Доц. д-р Лазар Славов, дм
- Петя Маркова, биолог
- Красимира Атанасова, студент
- Орлин Павлов, студент

Базова организация: МУ-София, МФ, ул Здраве 2

РЕЗУЛТАТИ:

Целта на проекта беше да се осигури специализирано оборудване за вивариум, съответстващо на изискванията на нормативните документи, регулиращи защитата и хуманно отношение животните, използвани в преподавателската и в експерименталната работа. Участници в изследователския колектив координираха изпълнението на ремонтните работи в помещенията предназначени за вивариум с разпределението и специализираното им оборудване в съответствие с изискванията на нормативните документи. Изготвена беше подробна спецификация на основните съоръжения, предвидени за закупуване по проекта за провеждане на процедура за обществена поръчка. Специализираното оборудване за вивариум беше закупено, доставено и монтирано в сроковете предвидени в договора. Проведен беше обучителен семинар на тема: "Основни изисквания за работа с опитни животни". Участие в семинара взеха преподаватели, студенти и служители от МФ, МУ-София, от БАН, Националната Ветеринарномедицинска служба и представители на фирми за специализирано оборудване за вивариуми. Представени и дискутирани бяха нормативни изисквания за работа с опитни животни; за хуманно отношение към тях; правила за организация на вивариума; съвременни тенденции за оборудване на вивариум. Информация за наличието на съвременен оборудван вивариум е предоставена за включване в интернет страницата на МФ, МУ-София. В резултат на изпълнението на задачите в проекта Вивариумът на МФ, МУ-София е регистриран в Районната ветеринарномедицинска служба.

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

Договор 3-И/2010 Осъвременяване и обновяване на инфраструктурата за разширяване и оптимизиране научните изследвания и диагностиката на *Helicobacter pylori* инфекцията

Водещ изследовател: Проф.д-р Иван Гергов Митов, дмн

Членове на изследователския екип:

- Проф. д-р Людмила Боянова, дмн
- Ст. ас. д-р Даниел Йорданов

- Ас. д-р Галина Гергова
- Доц. д-р Людмила Владимирова, дмн
- Доц. д-р Зоя Спасова, дм
- Доц. д-р Росен Николов, дм
- Проф. д-р Симеон Стойнов, дмн
- Проф. д-р Борислав Владимиров, дмн
- Гл. ас. Румяна Митова
- Доц. Христо Желев Желев, дм

Базова организация: МУ-софия, МФ, Катедра медицинска микробиология

РЕЗУЛТАТИ:

Цел на настоящето проучване беше да се въведи за първи път у нас ^{13}C уреиният дихателен тест (UBT) и да се проучи акуратността на инфрачервен спектрометър IR-force 200 както и статусът на *Helicobacter pylori* и delta over baseline (DOB) стойностите на 235 души. Акуратността на UBT беше $\geq 90.3\%$ както при лекуваните, така и при нелекуваните. ROC кривата показва висока площ под кривата (AUC, 0.91). Според ROC кривата, граничната DOB стойност беше 2.05, вместо 4 според инструкциите на производителя. Позитивните нелекувани болни (61.1%) бяха повече от безсимптомните (20.0%) и болните лекувани еднократно (44.0%), или двукратно (16.7%). В заключение, проучваният тест беше акуратен и подходящ за диагностични цели. Получената с ROC кривата гранична DOB стойност беше два пъти по-ниска от препоръчаната от производителя. Ниската честота на безсимптомните изследвани показва намаление на инфекцията у нас. Нуждата от над 1 режим за 44.0% от пациентите показва необходимост от оптимизиране на терапевтичните режими и сътрудничеството на болните. В допълнение, бяха въведени методики за доказване на за видовата идентификация на *Helicobacter pylori* чрез доказване на *ureA* ген и наличието на главния ген на вирулентност *cagA* чрез real-time PCR.

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

Договор 4-И/2009 Изграждане на съвременен лабораторен център за обучение и изследвания по оценка на риска, условията на труд и работоспособността

Водещ изследовател: Проф. д-р Цекомир Влайков Воденичаров, дмн

Членове на изследователския екип:

- Проф. д-р Сашка Попова, дм
- Доц. Магдалена Александрова, дм
- Доц. Жасмин Павлова, дм
- Проф. д-р Невена Цачева, дм
- Проф. д-р Елена Шипковенска, дм
- Проф. д-р Стефан Гладилев, дм
- Доц. д-р Каролина Любомирова, дм
- Доц. д-р Емил Дацов, дм

- Ст. ас. д-р София Георгиева
- Гл. ас. д-р Янка Проданова
- Гл. ас. д-р Кристина Попова, дм
- Доц. д-р Мариана Дякова, дм

Базова организация: МУ-София, ФОЗ, Катедра по трудова медицина, ул. „Бяло море” 8, publichealth@bitex.com

РЕЗУЛТАТИ:

Изграждането на съвременен лабораторен център във ФОЗ на МУ София с основна база катедрата по ТРУДОВА МЕДИЦИНА е предназначен за обучение и изследвания като дава широки възможности за обективна, точна и ясна оценка на риска и условията на труд, както и прецизиране на експертизата на работоспособността на заетите в конкретни икономически дейности. Същевременно дава възможност за разширяване базата за обучение по специалностите “Трудова медицина”, “Управление на здравните грижи”, “Обществено здраве и здравен мениджмънт”, “Икономика на здравеопазването”, “Медицинска етика и право”, “Превантивна медицина” с конкретни методи, методология и инструменти, съизмерими със съвременните изисквания за добра практика. Създаденият комплексен лабораторен център насочва преподаването и към утвърждаване на БАКАЛАВЪРСКА ПРОГРАМА по трудова медицина, модерна визия на продължаващата магистърската и докторантски учебни програми, задълбочаване на обучението на специализантите по трудова медицина, както и създаване на учебни програми за нови специалности – ТОКСИКОЛОГИЯ. Резултатите в обучението и изследванията се мултиплицират ежегодно при обучението на нови студенти и участието в теми и проекти от национален и международен характер като продължаващото участие в ЕВРОСТАТ, ЕК, за проучване на трудовите злоупотреки в страната. Финансираният от Съвета по медицинска наука на МУ София инфраструктурен проект изразходва в 100% предоставените средства за закупуване на апарати – 90000 лв. и за консумативи – 10000 лв. Цялостната дейност на създаденият комплексен лабораторен център постепенно достига пълнота и завършеност с влизането на нови учебни дисциплини и учебни специалности като неотменна част от професионално направление Обществено здраве.

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

Договор 5-И/2009 Лаборатория за синтез на биологично активни вещества и тяхното аналитично охарактеризиране

Водещ изследовател: доц. Александър Борисов Златков, дф

Членове на изследователския екип:

- Доц. Данка Обрешкова, дм
- Доц. Жасмина Тенчева, дф
- Доц. Иванка Пенчева, дф
- Гл.ас. Бойка Цветкова, дф
- Гл.ас. Ваня Масларска, докторант

- Гл. ас. Лили Пейкова, дф

Базова организация: МУ-София, ФФ, Катедра по Фармацевтична химия, ул. Дунав 2, 1000 София, alexbz2000@yahoo.com; azlatkov@pharmfac.net

РЕЗУЛТАТИ:

Създадената инфраструктура спомага за оптимизиране на научните и образователни дейности във Фармацевтичен факултет. Лабораторията освен за научна дейност ще се използва и в обучението на студентите по фармация по дисциплините: аналитична химия, фармацевтичен анализ, СИД синтез и анализ на лекарствени продукти, анализ на лекарства и метаболити в биологични среди – елемент от Специализацията по време на обучението по Клинична фармация, както и за целите на СДО по Клинична фармация. В така създадената лаборатория са проведени изследвания в три насоки – Получаване и изследване на естери на теофилин-7-оцетната киселина; Синтез, изследване и QSAR анализ на ксантинови производни, съдържащи бензхидрилпиперазинов фрагмент в структурата си и УВ-спектрофотометрично изследване на Sibutramine. Новосинтезираните две производни на теофилин-7-оцетната киселина бяха охарактеризирани с FTIR и ¹H ЯМР спектрални данни. Бяха наблюдавани много добри корелации между регистрираните спектри и изчислените стойности. Фармакологичният скрининг при три човешки туморни клетъчни линии показва, наличие на антипролиферативна активност за новите съединения. Второто изследване описва синтеза и рецепторния афинитет към 5-HT_{1A}/5-HT_{2A} на нови 1-арилпиперазинови производни с 5-HT_{2A} селективност. Проведеното 2D-QSAR изследване показва няколко структурни свойства отговорни за афинитета и селективността на 5-HT лигандите с бензхидрилен заместител при N1 и ксантиново множество при N4. По третата тема е разработен валидиран аналитичен метод за определяне на Sibutramine самостоятелно и в смес, който е достъпен, лесен за употреба и дава прецизни резултати.

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

Договор 6-И/2009 Електроретинографски промени в слоевете на ретината при Макулна Дегенерация Свързана с Възрастта (МДСВ) и миопия. Изследване на динамиката в ЕРГ при лечение с анти-VEGF препарати

Водещ изследовател: Доц. д-р Ива Тодорова Петкова, дм

Членове на изследователския екип:

- Гл. ас. д-р Мира Холевич, дм
- Д-р Росен Георгиев
- Доц. Д-р Бистра Стоименова, дм
- Доц. Д-р Петя Купенова-Шербанова, дм
- Доц. Д-р Елка Йорданова-Попова, дм

Базова организация: МУ – София, МФ, Катедра по офталмология, Катедра по физиология, УМБАЛ Александровска, бул. Г.Софийски 1, ivapetkova@abv.bg

РЕЗУЛТАТИ:

Клиничните проучвания по проекта бяха извършени в две отделни направления – проучванията за МДСВ от екипа на Катедрата по офталмология и тези по отношение на миопията – от екипа на Катедрата по физиология. След получаване на предвидената апаратура в края на мес. Март 2011 год. започна набиране на контингента пациенти с ексудативна форма на МДСВ, които получават като лечение ежемесечно анти – VEGF препарат - Avastin интравитреално в доза 1,25 мг. Болните бяха предварително диагностицирани с Флуоресцентна ангиография /ФА/, ОСТ и рутинни изследвания като зрителна острота, вътреочно налягане, изследване на преден очен сегмент и фундоскопия и др. Сформира се работна група от членове на Лазерната лаборатория /д-р Холевич/ и направлението по функционална диагностика /д-р Георгиев/ , както и лекари от Второ очно отделение – д-р Велчев. Изследванията се проведоха на територията на Очна к-ка, УМБАЛ Александровска. В Катедрата по физиология изследванията започнаха след месец октомври 2011 год. поради неизправност на получение периметър и ремонт в Предклиничния център. Изследванията се проведоха в две направления: изследване на ЕРГ промените при болни с МДСВ и динамика при лечение с анти-VEGF препарати в Катедра по офталмология и изследване на промени при ниски и средни степени на миопия в Катедрата по физиология.

I. МДСВ

Изследователска цел: Целта на нашето проучване е да проследим и анализираме електроретинографските промени в слоевете на ретината при МДСВ и миопия с неоваскуларна мембрана. Да се докаже наличието на ефект от тези препарати върху ретинната изразено с промени в –m ERG, както и да се проследи наличието или липсата на токсично въздействие на препаратите показано, чрез изменения в G-ERG. Да се анализира влиянието на анти –VEGF препаратите върху различните слоеве на ретината. В проекта се включиха 73 пациенти: 35 мъже и 38 жени с трите форми на влажната МДСВ – класическа, окултна и смесена. Използуваните методи бяха мултифокално ЕРГ, RETI scan Standart 6.11.1.1. Процедурата на извършване на мултифокалното ЕРГ беше следната. Обикновено зеницата е разширена и заземяващия електрод е прикрепен към челото. Другото око е затворено по отношение на напрежението на светлината за да се спират миганията. Могат да се изследват едновременно и двете очи. Преди поставянето на регистриращият (активния) електрод, роговицата се анестезира с алкаин. Самият активен електрод е типична биполарна електродна контактна леща, въпреки че разнообразието в електродите е било успешно използвано, включително нишковидния електрод на Dawson – Trick – Litzkow (DTL). Цялото време за регистриране на мултифокалното ЕРГ зависи от специфичната m- последователност и от скоростта на стимулацията. Осем минути е типичното времетраене (продължителност) на стимулацията.

Single responses averaged = единични усреднени потенциали.

Summed multifocal (all areas) = сумирани фокални потенциали от 2 области.

Резултати: Група от 38 пациенти по ФА и ОСТ данни с предимно класическа форма на лезията в макулата ,като освен флуоресцеинова ангиография и оптична кохерентна томография при тях се изследва биоелектричната активност и зрителната острота преди лечението с Авастин 1,25мг интравитреално,трикратно през 1 месец .

На групата от 38 пациенти 19 мъже и 19 жени бяха изследвани 40 очи като две от жените са лекувани и проследени двуочно. Средна възраст 71г. Средната зрителна острота преди лечението е 0.129 а след него 0.153. Повишение на амплитудата в ринг 1 ринг 2 имаме при 25

пациенти (62.5%), без промяна при 11 пациенти(27.5%) и понижение на биоелектричната активност в 4 от случаите (10%). Средната амплитуда в ринг 1 преди лечението е 57.69 нв/гр2 като средната латентност е 35.89 мс, а след това се е повишила на 80.86 нв/гр2, а латентността 40.71мс. В ринг 2 преди лечението амплитудата е 32.81 нв/гр2 с латентен период 42.28мс, а след трикратната апликация на Bevacizumab (Авастин) съответно 34.52нв/гр2 и пикова латентност 44.27мс. Изводи: Повишената биоелектрична активност е еднаква както при мъжете така и при жените, а също и в отделните възрастови групи. Единичните случаи на понижение на биопотенциала не са свързани с токсичност на използвания медикамент, тъй като се наблюдава и в другото око на същият пациент не третирано с Авастин, винаги изследвано като контрола. Най-вероятно става въпрос за резистентност към лечението с Авастин. Макар и в лека степен повишените микротокове в ретината корелират с повишената зрителна острота, намалението на отока на ретината до 10гр. и блокиране поцеса на неоангиогенеза видими на ФА и OCT. В заключение, предварителните резултати от лечението с Авастин са обнадеждаващи, но е необходимо дългогодишно проследяване на пациентите и съответно дългосрочните и устойчиви резултати в хода на макулната дегенерация свързана с възрастта.

II. Миопия

Задачата на изследователския проект беше да проверим за съществуването на функционален дефицит на пръчиците на миопи с неусложнена миопия. За тази цел на група миопи с ниска и средна степен на миопия и на група еметропи проведохме: 1. Изследване на светлинна чувствителност в широка област от ретината с периметър Oculus; 2. Електроретинографска регистрация на ON- и OFF-отговори със стимулация Ganzfeld Q450 SC; 3. Изследване на мфЕРГ с апарата RETIsystem (ROLAND CONSULT). Получените резултати за миопите в сравнение с тези за еметропите показват: намалена светлинна чувствителност с по-силно изразено намаление в периферната част на ретината; намалена амплитуда на ON- и OFF- отговорите с по-силно намаление на OFF-отговора; намалена плътност на P1 компонента в мфЕРГ, както в централната ямка, така и парафовеално. Беше установена и корелация между степента на миопия и степента на описаните намаления. В заключение може да се каже, че получените резултати подкрепят хипотезата за съществуването на функционален дефицит на пръчиците на миопи с неусложнена миопия.

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

Договор 7-И/2009 Изграждане на инфраструктура и човешки потенциал, гарантиращи провеждане на качествени научни и конкурентноспособни изследвания в областта на медицинското образование за подобрене на учебната дейност в МУ-София

Водещ изследовател: Проф. д-р Ганка Петрова Косекова, дб, дпн

Членове на изследователския екип:

- Проф. Ваньо Митев, дм, дбн
- Проф. Алексей Алексеев, дб
- Гл. ас. д-р Таня Монова, дп

- Мария Дюлгерова, специалист - химик,
- Янка Дангулова, специалист – биохимик
- Виолета Димитрова, специалист - биолог
- Марио Кирилов, програмист

Базова организация: МУ-София, МФ, Катедра по медицинска химия и биохимия, ул. Здраве 2, gkossekova@mu-sofia.bg, gkossekova@abv.bg

РЕЗУЛТАТИ:

Изградената инфраструктура и обучените преподаватели гарантират провеждане на качествени научни и конкурентноспособни изследвания в областта на медицинското образование за подобрене на учебната дейност в МУ-София. Новата виртуална образователна среда (ВОС) е реализирана със съвременни информационни технологии. Това осигурява постигане на устойчив, дългосрочен ефект по отношение оптимизиране на изследователската дейност в областта на медицинското образование, преподавателската дейност и създаване на благоприятна среда за развитие на студентите и преподавателите и участието им в научни проекти. Постигнато е съдържателно, структурно, езиково развитие на ВОС в МУ-София. Подобен и обогатен е Web-базираният курс „Интерактивна биохимия” (<http://biochemistry.mu-sofia>). Създаденият сайт-шаблон за Web-базирани курсове вече се превръща в сайтове на други медицински дисциплини. Публикувани са второ преработено и допълнено издание на учебника по биохимия и DVD „Интерактивни учебни материали по медицинска биохимия”. Обучени са и текущо се обучават преподаватели за проектиране на университетски курсове, създаване на Web-базирани курсове чрез ВОС, ръководство на студентски и докторантски проекти и работа с новото лабораторно оборудване. Осигурени са лицензирани програми за обработка на графични, аудио и видео файлове и за антивирусна защита. Осигурени са нови компютри и специализирана медицинска апаратура в студентските лаборатории. С тези дейности проблемно-ориентираното Web-базирано електронно обучение в МУ-София е институционализирано.

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

Договор 8-И/2009 Доизграждане на звена „Клетъчни и тъканни култури” и „Микрочипове и лазерна микродисекция” към Център по молекулярна медицина, МУ - София

Водещ изследовател: Проф. д-р Ваньо Иванов Митев, дм, дбн

Членове на изследователския екип:

- Доц. Радка Кънева, дб
- Доц. Албена Йорданова, дб
- Гл. ас. Атанаска Миткова, дб
- Гл. ас. Олга Белчева, дб
- Теодора Горанова, дб
- Гергана Станчева, докторант

- Румяна Додова, докторант
- Момчил Николов, докторант
- Дарина Константинова, докторант
- Дарина Качакова, Лаборант, докторант
- Станислава Димитрова–Николова, магистър
- Нели Олова, магистър
- Далия Кънчева, магистър
- Гл. ас. Силвия Календерова-Вълкова
- Екатерина Николова, дб
- Д-р Бистра Бенкова, дб
- Антония Исаева, дб

Базова организация: МУ-София, МФ, Център по молекулярна медицина, Катедра по медицинска химия и биохимия, бул. Акад. Иван Евст. Гешов 15, 1431 София, mitev@medfac.acad.bg, www.mu-sofia.bg

РЕЗУЛТАТИ:

Центърът по Молекулна Медицина (ЦММ) беше създаден като изследователски център на МУ–София, с финансиране от ЕС и МОМН. Настоящият инфраструктурен проект 8И/2009.г, финансиран от СМН, бе следващ етап от развитието на ЦММ като част от националните изследователски инфраструктури и имаше за цел доизграждане на звената Клетъчни и тъканни култури и Микрочипове и лазерна микродисекция. Технологичният капацитет на звено Клетъчни и тъканни култури бе подсилен с ламинарен бокс, инкубатор за клетъчно култивиране, вертикални фризерни, лабораторен хладилник, дестилатор, машина за лед, термостат и клатачка за епруветки. Звено Микрочипове и лазерна микродисекция бе дооборудвано с вентилационна камина, фризер, лабораторен хладилник, ултразвуков хомогенизатор, десикатор, вентилационна и климатична система. И двете звена бяха осигурени със стандартно лабораторно оборудване и лабораторни столове. Създадени са условия за функционални изследвания с помощта на клетъчни и тъканни култури и микрочипови технологии в областта на молекулната медицина на световно равнище; нови колаборации с партньори от страната и чужбина; кандидатстване за финансиране на научни проекти пред български и международни институции; разпространение на знанията за приложение на модерни технологии в областта на молекулната медицина. Повишени са възможностите за обработка и съхранение на биологични материали и разработки в областта на индивидуализираната медицина, в съответствие с изискванията на пост-геномната ера.

Научни публикации и прояви:

- Кънева Р, Митев В. Представяне и споделяне опыта на Националния Университетски Комплекс за Биомедицински и Приложни Изследвания при Медицински Университет София, доклад, Панел „Фонд Научни Изследвания, университетските научноизследователски комплекси и предизвикателствата на общеевропейското научно пространство”, Научно-теоретична а конференция „Алма матер, Болонският процес и предизвикателствата към академичното преподаване и научни изследвания” СУ „Св. Климент Охридски”, София, 02.11.2011г.

- Кънева Р, Митев В. Представяне на Медицински Университет – София, доклад, Семинар по проект УНИК-ТУ-София, 16.12.2011г., Технически Университет-София

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

**КОНКУРС „СТИМУЛИРАНЕ НА НАУЧНИТЕ
ИЗСЛЕДВАНИЯ В ОБЛАСТИ С ПОСТИГНАТИ
ВИСОКИ ПОСТИЖЕНИЯ’2009-2011”**

Договор 1-С/2009 Разработване на фармакотерапевтичен, фармакоикономически и фармакоепидемиологичен модели на лекарствената терапия на болни с хипертония**Водещ изследовател:** Проф. д-р Николай Дамянов Данчев, дм**Членове на изследователския екип:**

- Проф. Валентина Петкова, дф
- Доц. Асена Стоименова, дф
- Ст.ас. Анна Иванова
- Валерия Давидкова, докторант
- Доц. Ирина Николова, дм

Базова организация: МУ-София, ФФ, Катедра “Фармакология, фармакотерапия и токсикология, катедра “Организация и икономика на фармацията” ул. Дунав 2, гр. София 1000**РЕЗУЛТАТИ:**

Цел на изследването е да се разработи и тества триаспектен модел на фармакотерапевтичните, фармакоикономическите и фармакоепидемиологичните характеристики на лекарствената терапия на болни с хипертония. Събрана извадка от 7200 амбулаторни рецепти на хипертоници с различни техни характеристики е включена в база данни и са анализирани характеристиките на терапията, епидемиологията на заболяването и икономическите показатели. Не е установена значителна разлика по пол между пациентите. В извадката включените пациенти са почти по-равно разделени в последните 3 декади след 50 годишна възраст. Преобладаващата част от проследените са хипертоници повече от 1 година. Удовлетвореността от терапията е висока, въпреки че около 40% от пациентите контролират кръвното си налягане в препоръчителните граници 120/80, но повечето пациенти са отговорни и ежедневно мерят кръвното си налягане. Предписването е разнообразно и включва почти всички антихипертензивни терапевтични групи. 63% от проследените приемат повече от 1 лекарство. На монотерапия са 27% от пациентите – средна стойност 8,75 лв (минимум 0,58 – максимум 48,41). На дитерапия са 41% от пациентите – средна стойност 17,17 лв (минимум 1,32 – максимум 70,80). На политерапия са 22% от пациентите - Средна стойност 27,60 лв (минимум 3,71 – максимум 109,23). С усложняване на терапията нарастват разходите, но намалява стойността, която се реимбурсира. Почти половината от разходите за амбулаторно лечение на хипертония се заплащат от пациентите

Научни публикации и прояви:

- Peev S, Petrikova A, Petrova G, Stoimenova A. Comparative pricing and reimbursement analysis between Bulgaria and Czeck Republic. 13th Annual European Congress, Prague, Value in health 2010, (13); 7: A385

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

Договор 2-С/2009 Роля на хаплотиповете на промоторния регион на Анексин А5 като рисков фактор за спонтанни аборти**Водещ изследовател:** Проф. д-р Ангел Николов Димитров, дм, дмн

Членове на изследователския екип:

- Проф. д-р Ангел Димитров, дмн”
- Доц. д-р Алексей Савов, дб
- Проф. д-р Иво Кременски, дмн
- Доц. д-р Виолета Димитрова, дм
- Доц. д-р Живка Карагъзова, дм
- Д-р Димитър Марков, дм
- Д-р Ирена Брадинова, дм
- Д-р Радослава Въжарова
- Д-р Катя Тодорова, дм
- Стоян Бичев
- Проф. д-р Марта Балева, дмн
- Богомила Черкелова
- Светла Николова
- Момчил Николов
- Венцислав Атанасов
- Станислава Димитрова–Николова

Базова организация: МУ-София, МФ, Катедра по Акушерство и Гинекология, Национална генетична лаборатория, 1431 – София; Ул. „Здраве” № 2, СБАЛАГ „Майчин дом”

РЕЗУЛТАТИ:

В настоящото проучване се установи по-висока честота на носителство на M2 хаплотип в контролната група от случайно подбрани лица-19%, спрямо установените за западноевропейските популации~16%(немска,италианска), и 5,4% за азиатска популация(японска). Разпределението на алелите и алелните честоти на rs28717001 и rs28651243 в нашата извадка не показва отклонение от равновесието на Харди-Вайнберг. Така може да бъде приета за представителна. Поради наличието на противоречие с някои данни представени през последните няколко години за ролята на анексин A5 в етиологията на СПА се налага изследване на по-голям брой жени със СПА както в ранните, така и в късните срокове на бременността, както и на по-голяма контролна група за оценка на влиянието на M2 хаплотипа. Това ще ни позволи да предложим по-рационален прогностичен и диагностичен алгоритъм. В настоящото изследване не се установи статистически значима честота на носителство на R506Q варианта сред жени със СПА 8.3% спрямо 5.5% в контролната група. Не се открива по-висока честота и на останалите полиморфизми в гените за Фактор II и PAI-1 в групата на жените със СПА. Честотата на R7m 20210G>A в контролната група от 2.7% е близка до тази съобщена в предходни изследвания-3.8%. Намерената честота на PAI-1 4G/5G полиморфизма в контролната група за 4G/4G генотип от 22.9% се различава от предходните публикувани данни за популационната честота.

Научни публикации и прояви:

- Черкелова Б, Кременски И, Савов А, Димитров А, Гарнизов Т, Маринов Б, Русева Р, Негенцов Н, Балева М, Карагъзова Ж. Асоциативно проучване върху ролята на наследствени тромбофилични фактори при ранни спонтанни аборти. Плевенски имунологични дни, 29.04. – 01.05.2010 г.

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

Договор 3-С/2009 Влияние и ефекти на хомоцистеина съдържащ се в храни и напитки върху хомоцистеиновия статус на организма. Моделни изследвания

Водещ изследовател: проф. д-р Ваньо Иванов Митев дбн

Членове на изследователския екип:

- Силвия Русева, докторант
- Гл. ас. Силвия Календерова
- Екатерина Николова, дб
- Антония Исаева, дб
- Петя Маркова, биолог
- Деян Попов, студент по медицина
- Орлин Павлов, студент по медицина
- Красимира Атанасова, студент по медицина

Базова организация: МУ-София, МФ, Катедра Медицинска Химия и Биохимия, София 1431, Здраве 2

РЕЗУЛТАТИ:

Хомоцистеинът (Hcy) е сярна съдържаща аминокиселина с важни физиологични функции и висока биологична активност. Повишената плазмена концентрация на хомоцистеин 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 хомоцистеина 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 хомоцистеин, 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 данните 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:

- Ruseva S, Anelia Vasileva, Dean Popov, Hristo Angelov. Investigation of metabolism of exogenous homocysteine in rat's plasma, (poster), X International Congress of Medical Sciences, Sofia 2011
- Popov D, Ognianova S, Angelov C, Iliev B, Ruseva S, Vasileva A. 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 плъхове, (лекция), X национална конференция по химия за студенти и докторанти, София, май 2011

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

Договор 4-С/2009 Генетични, невропсихологични и васкуларни маркери за ранна диагноза при болестта на Алцхаймер и съдовата деменция

Водещ изследовател: Проф. Лъчезар Динчов Трайков

Членове на изследователския екип:

- Ст.н.с. II Маргарита Райчева, дп
- Асистент Д-р Шима Мехрабиан, дм
- Д-р Мария Петрова, докторант
- Д-р Явор Желев, докторант
- Чл.-кор.проф. Ваньо Митев, дм, дбн
- Доц. Радка Кънева, дб
- Олга Белчева, дб
- Станислава Димитрова-Николова, дм

Адрес за контакти:

, България

Телефон- +359 887 491 034; дом +359 2 95 43 559; сл. +359 2 9230 752

e.mail-

Базова организация: МУ-София, МФ, Катедра по Неврология, Клиника по Неврология; МБАЛ "Александровска"; Бул. "Г. Софийски"1, traykov_1@yahoo.fr

1431 София

РЕЗУЛТАТИ:

Проучванията в областта на деменциите се развиха изключително много през последните 20 години. В началото изследванията са ограничени до изследване на болестта на Алцхаймер (БА), но в последно време интересът на учените е привлечен и от съдовата деменция (СД). Съдовата деменция включва различни видове съдови механизми и лезии в мозъка, които имат различна етиология и клинични прояви. Тази хетерогенност е може би една от основните причини за негативните резултати в клиничните проучвания. Ние считаме, че

началната подкорова СД има значително по-предсказуема клинична картина, клиничен ход и терапевтичен отговор. Важна роля в ранната диагноза на СД е диференциалната диагноза с БА. Главната цел на този труд е установяването на невропсихологични и генетични маркери за ранна диагноза на БА и подкоровата СД. В допълнение ние се опитваме да установим фактори предсказващи отговора на лечението с АСhE инхибитори при БА. С цел установяване на маркери за ранна диагностика на БА и СД ние проучваме патерна на невропсихологично нарушение и генотипа на Аполипопротеин Е (АпоЕ) при пациенти с начална БА (n=50), СД (n=50). Освен това ние изучаваме евентуалната употреба на АпоЕ фенотипизирането като допълнителен елемент за ранното установяване на БА в популация от когнитивно увредени не дементни възрастни индивиди с или без наличието на мозъчно съдова болест (МСБ).

Резултатите от невропсихологичните тестове показват че епизодичната памет и екзекутивните функции се увреждат рано в хода на БА и предхождат нарушенията в конструктивния праксис, речта и селективното внимание. Екзекутивният дефицит се проявява предимно при тестове изискващи когнитивна флексибилност и автоконтрол. С прогресирането на заболяването се появява допълнителен дефицит в способността за формиране на вербални концепции. Значимо по-ниски са и резултатите от разпознаването. В допълнение, намираме нарушен единствено в някои аспекти на екзекутивните функции. Болните показват по-ниски резултати при тестове, за абстрактно мислене изискващи флексибилно превключване от един вид стимули към друг и инхибирането на неадекватните за даден случай разсейващи стимули. Проучването на когнитивния синдром при подкорова СД сравнен с този на здравите контроли показва значимо нарушение в свободното припомняне, по-малък дефицит в улесеното припомняне и почти нормално разпознаване. Този дефицит се приема като дефект в паметовото извличане, тъй като пациентите са значително улеснени от семантичното подпомагане. Освен това данните сочат, че пациентите със СД имат допълнителни проблеми с абстрактното мислене, инхибирането на отговори, превключването и когнитивната флексибилност, които отразяват различни аспекти на екзекутивните функции и се свързват със синдрома на фронто-субкортикална деменция.

Сравнението между двата вида деменция показва много по-тежко нарушение при извличането от дългосрочния паметов склад при БА отколкото при СД. В допълнение, резултатите показват, че БА и подкоровата СД водят до различни типове персеверативни нарушения. Болните със СД допускат значимо повече персеверации при тестовите за оценка на 'челните' функции ("stuck-in-set" персеверации), докато болните с БА персеверират по-значимо при тестове оценяващи семантичните знания (рекурентни персеверации). Скоростта на пулсовата вълна измерена чрез апарата Pulsepen също показва значимо по-високи стойности при лица със съдова деменция (15.2+/-3.9 m/s) или БА (13.3+/-2.9 m/s), в сравнение с тези без когнитивни нарушения. Ние установяваме, че честотата на АпоЕ алелите в групата болни с БА, изчислена въз основа на честотата на фенотиповете, е много близка до тази съобщена в популация от патологично верифицирани случаи с БА и ясно показва увеличен риск за появата на БА при носителите на □□ алела. Данните, че АпоЕ ε4 алелът е свързан с БА мотивира учените да изследват дали тази асоциация е специфична за БА. Резултатите показват, че честотата на АпоЕ ε4 алелът при пациенти на възраст над 70 години с клинично диагностицирана СД в резултат на болест на малките съдове, не се различава от тази на здравите контроли. От стойностите на odds ratios заключаваме, че наличието на АпоЕ ε4 алелът е систематично свързано с по-голям риск от БА или когнитивно нарушение. В заключение, резултатите от този труд биха могли да бъдат от

голяма полза за ранната диагноза БА и подковата СД разкривайки спецификата на когнитивния синдром при тези деменции. Тези резултати биха били от голяма полза и за диференциалната диагноза между БА и СД, показвайки невропсихологичните разлики между тях. Резултатите също помагат да разберем кои са когнитивните области, които трябва да се проследяват при разработването на нови превантивни и подобряващи когницията терапии. Резултати отнасящи се до полиморфизма на ApoE биха могли да допринесат за оценката на профила на риска за поява на деменция при възрастни лица, показвайки, че носителите на $\epsilon\epsilon$ алела имат по-голям риск да развият БА, отколкото СД.

Научни публикации и прояви:

- Duron E, Rigaud AS, Dubail D, Mehrabian S, Latour F, Seux ML, Hanon O. Effects of antihypertensive therapy on cognitive decline in Alzheimer's disease. Am J Hypertens. 2009 Sep;22(9):1020-4.
- Mehrabian S, Duron E, Labouree F, Rollet F, Bune A, Traykov L, Hanon O. Relationship between orthostatic hypotension and cognitive impairment in the elderly. J Neurol Sci. 2010 Dec 15;299(1-2):45-8.
- Мехрабиан Ш., Йорданова А., Райчева М., Петрова М., Трайков Л., Аполипопротеин Е и невропсихиатрични симптоми при пациенти с Алцхаймерова болест. Българска Неврология, 2011, 2, 54-47.
- Мехрабиан Ш, Трайков Л. Генетични проучвания при болестта на Алцхаймер. Неврология и психиатрия. 2011, 39-42.
- Мехрабиан Ш, Райчева М, Hanon O, Трайков Л. Ортостатична хипотония при пациенти с леко когнитивно нарушение и болест на Алцхаймер. Българска Неврология. 2011.
- Mehrabian S, Jordanova A, Raycheva M, Cruts M, Van Broeckhoven C, Traykov L. Genotype-phenotype relationships in Bulgarian Alzheimer's patients. ENS 2010. Berlin, Germany.
- Mehrabian S, Raycheva M, Traykova M, Stankova T, Grigorova O, Traykov L. Neurosyphilis with dementia and hippocampal atrophy mimicking early onset Alzheimer's disease. ENS 2011. Lisboa, Portugal.
- S Mehrabian, M Raycheva, A Gateva, P Angelova, G Todorova, M Traykova, T Stankova, Z Kamenov, L Traykov. Arterial stiffness and orthostatic hypotension in type 2 diabetes patients with and without cognitive impairment. In: 7th International Congress of Vascular Dementia, 20-23 October, 2011, Riga, Latvia.

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

Договор 1-С/2011 Влияние на витамините върху метаболизма на хомоцистеин – моделни изследвания върху плъхове

Водещ изследовател: Чл. кор. проф. д-р Ваньо Иванов Митев, дб, дмн

Членове на изследователския екип:

- Силвия Русева, докторант, Катедра по Медицинска химия и биохимия
- Анелия Василева, химик, Катедра по Медицинска химия и биохимия

- Антония Исаева, биолог, Катедра по Медицинска химия и биохимия
- Валентин Лозанов, химик, Катедра по Медицинска химия и биохимия
- Петя Маркова, биолог, Катедра по Физиология
- Богдан Илиев, студент по медицина
- Деян Попов, студент по медицина
- Свилена Огнянова, студент
- Христо Ангелов, студент

Базова организация: МУ-София, МФ, Катедра по Медицинска химия и биохимия, ул. Здраве 2, София 1431

РЕЗУЛТАТИ:

Изследвано бе влиянието на витамин В6, витамин В12 и бетаин върху нивата на хомоцистеин в плазма и органи върху нормалнохипертензивни плъхове, в състояние на умерена хиперхомоцистеинемия. Завишените нива на хомоцистеин бяха постигнати чрез прием на изотопно белязан хомоцистин ([DL-Homocystine-3,3,3',3',4,4,4',4'-d₈](#)). Изотопно белязан хомоцистеин беше открит във всички изследвани органи, като се наблюдава неравномерно разпределение. Натрупване на екзогенен хомоцистеин се наблюдава в плазма, сърце, черен дроб и бял дроб. Открити са и изотопно белязани метаболити цистеин и глутатион. Тези резултати показват, че външно внесеният хомоцистеин се метаболизира. Приемът на екзогенен хомоцистеин води до повишаване на нивото на хомоцистеин в плазма и предизвиква умерена хиперхомоцистеинемия. Нивото на хомоцистеин е повишено във всички органи с изключение на аорта и бъбрек. Метаболитите от трансулфориращият път се влияят в по-малка степен от външно внесеният хомоцистеин. При цистеин, повишаване се наблюдава само в сърцето, а в бъбрек понижаване на концентрацията. Глутатионът в аорта, слезка и бял дроб е понижен значително, докато в мозък се наблюдава обратният ефект при прием на хомоцистеин. Паралелното третиране с хомоцистеин и витамини оказва влияние върху нивата на хомоцистеин. Влиянието на всеки витамин върху концентрацията на хомоцистеин в различните органи е строго специфично. Концентрацията на хомоцистеин в плазма се понижава значително при прием на витамин В12 и бетаин. Интересни резултати се наблюдават в аорта и черен дроб. В аорта бетаинът води до увеличаване на нивото на хомоцистеин. В черен дроб бетаинът оказва обратен ефект върху нивото на хомоцистеин, като се наблюдава понижаване на нивото. Значително снижаване на нивото на хомоцистеин и неговите метаболити се наблюдава в бъбрек при прием на витамин В6. Витамините оказват влияние и върху нивата на цистеин и глутатион, като се наблюдават различия в отделните органи в зависимост от вида на приеманият витамин.

Към момента резултатите не са оценени от СМН.

**SCIENTIFIC PROJECTS 2010 – 2011 WITH FINANCIAL
SUPPORT OF MEDICAL UNIVERSITY - SOFIA**

MEDICO-BIOLOGICAL AREA “GRANT 2010”**Contract 2/2010 Investigation of melatonin effects on diurnal rhythms of depressive states in kainate model of temporal lobe epilepsy in wistar and spontaneously hypertensive rats****Leading scientist:** Prof. Alexander Georgiev Stoynev, MD, PhD, DSc**Research team:**

- Petya Markova
- Assist. Prof. Daniela Pechlivanova, PhD
- Assoc. Prof. Jana Tchekalarova, PhD

Organization unit: MU-Sofia, Faculty of Medicine, Dept. of Pathophysiology**RESULTS:**

Normotensive Wistar (WIS) and spontaneously hypertensive rats (SHRs) express disturbed diurnal rhythms during temporal lobe epilepsy (TLE). In kainic acid (KA) model of TLE the sucrose preference was reduced during the light phase of the circadian cycle both in WIS and SHRs. Chronic melatonin treatment attenuated anhedonia in WIS, together with appearance of diurnal variations with predominantly preference during the dark phase. In WIS TLE was accompanied by a decrease and loss of diurnal variations in locomotor activity in the closed arms, and increased motor activity and time spent in the open arms of the elevated plus maze. Melatonin reduced the number of entries in open arms. In SHRs TLE increased motor activity in the closed arms during the light phase, and into the open arms during the dark phase. Melatonin treatment induced diurnal fluctuations in time spent in open arms in epileptic SHRs. WIS, both control and epileptic, showed daily variations in depressive-like behavior in forced swimming test. Chronic melatonin reduced the immobilization time during light phase. In summary, the KA model of epilepsy demonstrates diurnal rhythms disorders. Data obtained after chronic melatonin treatment suggest a participation of melatonin in the pathogenesis of diurnal rhythms disturbances in depressive states.

Scientific presentations and publications:

- Tchekalarova J, Pechlivanova D, Atanasova M, Dimitrova A, Markova P, Stoynev A. (2011). The effect of long-term melatonin treatment after kainate-induced status epilepticus on diurnal variations of spontaneous motor seizures and behavioral changes in Wistar and spontaneously hypertensive rats. X-th National Congress of Physiological Sciences, Varna, 6-9 October 2011 (Abstract).
- Popov D, Tchekalarova J, Pechlivanova D, Markova P, Stoynev A (2011). Effects of chronic melatonin treatment on kainic acid-induced changes in arterial blood pressure, body weight and diurnal variations of locomotor and exploratory activity in Wistar rats and SHRs. X-th National Congress of Physiological Sciences, Varna, 6-9 October 2011 (Abstract).
- Tchekalarova J, Pechlivanova D, Atanasova T, Markova P, Lozanov V, Stoynev A. (2011). Diurnal variations of depressive-like behavior of Wistar and spontaneously hypertensive rats in kainate model of temporal lobe epilepsy. *Epilepsy & Behavior* 20(2): 277-285.
- Petkova Z, Tchekalarova J, Pechlivanova D, Moyanova S, Kortenska L, Mitreva R, Popov D, Markova P, Lozanov V, Atanasova D, Lazarov N, Stoynev A. Treatment with melatonin after status epilepticus attenuates seizure activity and neuronal damage but does not prevent the

disturbance in diurnal rhythms and behavioral alterations in spontaneously hypertensive rats in kainate model of temporal lobe epilepsy. *Neuropharmacology* 2013

Contract 6/2010 Dopamine participation in mechanisms of light adaptation: electroretinographic study by using D₁ receptor blockade

Leading scientist: Assoc. Prof. Elka Borislavova Jordanova-Popova

Research team:

- Assoc. Prof. Petia Kупenova
- Ivan Ivanov

Organization unit: MU-Sofia, Faculty of Medicine, Dept. of Physiology

RESULTS:

In this study the involvement of dopamine, acting through D₁ receptors, in retinal sensitivity control was investigated under different conditions of light adaptation. The dopamine D₁ receptors were blocked by using the selective D₁ antagonist SCH 23390 (10 μM) and the effects of the blocker on the intensity-response function of the ERG b- and d-waves were studied in dark and light adapted frog eyes. We obtained that the blocker enhanced the amplitude of the suprathreshold b- and d-waves in both conditions of adaptation. The enhancing effect of the blocker was relatively more pronounced on the rod- than cone dominated responses for the both ERG waves. The absolute sensitivity of the b-wave was not altered, but that of the d-wave was significantly increased. The intensity-response function of the b-wave, but not that of the d-wave, was shifted to the left along the intensity axis, indicating increased relative sensitivity of the ON response. The b-wave V - log I function had steeper slope and narrower dynamic range in both dark and light adapted eyes. The results obtained indicate that the endogenous dopamine, acting through D₁ receptors, does not play a crucial role in the process of retinal adaptation, although it changes in a specific manner the intensity-response function of both the ERG b- and d-waves.

Scientific presentations and publications:

- Popova E, Kупenova P. Effects of dopamine D1 receptor blockade on the intensity-response function of ERG b- and d-waves under different conditions of light adaptation. *Vision Research* 2011;51(14):1627-36.
- Popova E, Kупenova P. Effects of dopamine D1 receptor blockade on the frog ERG under different conditions of light adaptation. Joint Congress of FEPS and Turkish Society of Physiological Sciences. September 3-7, 2011. Yeditepe, Istanbul, Turkey.
- Popova E, Kупenova P, Ivanov I. Effects of D1 receptor blockade on the intensity-response function of frog dark adapted electroretinogram. X Национален конгрес по физиологични науки. 6-9 октомври, 2011, Варна, България.

Contract 35/2010 Comparison between the effects of chronic administration of caffeine and desipramine on behaviour, nociception, monoamines and body temperature of rats with model of depression

Leading scientist: Prof. Krassimira Simeonova Yakimova, MD, PhD, DSc

Research team:

- Assist. Prof. Rumen Nikolov, PhD
- Kamelia Stanoeva, student of medicine
- Sonia Ivanova, chemist;
- Prof. Veselin Petkov, PhD, DSc
- Assoc. Prof. Jane Tchekalarova, PhD
- Daniela Pechlivanova, PhD

Organization unit: MU-Sofia, Faculty of Medicine, Dept. of Pharmacology and Toxicology, 2 Zdrave St., 1431 Sofia

RESULTS:

Chronic unpredictable stress (CUS), a well-validated model of depression, was used to study the effects of long term caffeine administration compared to a tricyclic antidepressant desipramine (DES) in Wistar rats. Rats were first submitted to a 2-week drug-free CUS procedure before the onset of the treatment. Drugs were administered for four weeks along the stress and continued through the behavioural testing period. The CUS regimen produced an anhedonia, accompanied by a decrease in weight gain, low locomotor activity in “open field” (OF), anxiogenic effect in “elevated plus maze” (EPM), despair-like behaviour in “forced swim” test (FST) and rise in core temperature. Excepting a weight gain, these physical and behavioural alterations were counteracted by the tricyclic antidepressant DES (10 mg/kg, i.p.). Long-term caffeine administration (8 mg/kg, p.o.) per se caused effects similar to CUS as concern weight gain, motor activity, anxiety level and core temperature. However, the efficacy of caffeine was comparable to that of DES on a preference to sweet solutions, anxiety level and depressive-like behaviour in CUS-exposed rats. Such a tendency was observed also for motor activity. Caffeine treatment increased hippocampal monoamines (MA) dopamine (DA) and serotonin (5-HT) in CUS-exposed rats. Taken together with our previous results on acute effect of caffeine, our finding raise the possibility that this methylxanthine may have efficacy as an antidepressant.

Scientific presentations and publications:

- Nikolov R, Tchekalarova J, Pechlivanova D, Stanoeva K, Petkov VV, Yakimova K. Chronic administration of caffeine and desipramine in experimental model of depression in rats: effects on body temperature in norm and stress. - *Medicinski pregled*, 47, 2011, №1, 63-69.
- Pechlivanova D, Tchekalarova J, Petkova Z, Nikolov R, Yakimova K. Effect of long-term caffeine administration in chronic unpredictable stress model of depression in rats. *Compt Rend de L'Acad Bulg Sci.*, 64, 2011, №7
- Pechlivanova D, Tchekalarova J, Alova L, Stancheva St, Nikolov R, Yakimova K. Effect of long-term caffeine administration on depressive-like behaviour in rats exposed to chronic unpredictable stress. - *Behav Brain Res*, 2011

- Pechlivanova D, Tchekalarova J, Atanasova Ts, Nikolov R, Yakimova K. Depressive-like behaviour of Wistar rats exposed to chronic unpredictable stress: Effect of long-term caffeine administration. 24th ECNP Congress, 3 - 7 September 2011, Paris, France, CG11P-0181.
- Pechlivanova D, Tchekalarova J, Petkova Z, Nikolov R, Yakimova K. Chronic unpredictable stress-induced antinociception: effect of long-term caffeine treatment. 24th ECNP Congress, 3 - 7 September 2011, Paris, France CG11P-0450.
- Nikolov R, Pechlivanova D, Tchekalarova J, Stanoeva K, Petkov VV, Yakimova K. Comparison between the effects of chronic administration of caffeine and desipramine on body temperature of rats in norm and stress. – V National Congress of Pharmacy with international participation, April 1-3, 2011, Hisaria, Abstr. Pharmacia, 2011, Suppl., 99.
- Todorov I, Hristov M, Stanoeva K, Nikolov R, Yakimova K. Comparison of the effects of single and chronic caffeine administration on temperature of rats in norm and with model of depression. – X International Congress of Medical Sciences, Sofia, 12-15 May, 2011, Sofia, Abstr. Tribuna medica, Suppl. 1, 59.

Contract 29/2010 Clinical-genetic study on the incidence of 15q13.3 microdeletions in idiopathic generalized epilepsies in childhood and adolescence – a screening by MLPA analysis

Leading scientist: Assoc. Prof. Petia Stefanova Dimova-Nelchinova

Research team:

- Assoc. Prof. Petia Dimova-Nelchinova, PhD
- Assoc. Prof. Veneta Bojinova-Chamova, PhD
- Assist. Prof. Albena Parvanova Todorova, PhD,
- Mag. Molec. Biol. Andrey Kirov, PhD Student,
- Assist. Prof.. Diana Todorova-Marinova
- Assist. Prof. Gergana Saraylieva-Karamihova

Organization unit: MU-Sofia, Faculty of Medicine, Dept. of Neurology, University Hospital “St. Naum” Clinic of Child Neurology

RESULTS:

By MLPA analysis of 100 patients with various forms of idiopathic generalized epilepsy (IGE) in childhood and adolescence, we found two cases with recurrent microdeletion and microduplication in the region 15q13.3. In a girl aged 13 years, suffering generalized tonic-clonic seizures, a microduplication involving only the gene *CHRNA7* was found. The family analysis revealed that the mother and sister of the patient are asymptomatic carriers of the mutation. A polymorphism (2 bp deletion) of the *CHRFAM7A* fusion gene was found in both parents, but not in their children, and the role of this abnormality is supposed to be in the mechanisms of the mutation occurrence. The second patient is a boy with idiopathic childhood absence epilepsy (CAE) and mild intellectual disability. MLPA demonstrated a deletion of the region [15q13.2 - *MTMR15*, *TRPM1*, *KLF13*, *CHRNA7* – 15q13.4]. The defect was inherited from the asymptomatic mother. Like the findings of previous publications, the results of our study confirm that the 15q13.3 deletion are among the most frequent causes (incidence of about 1%) for different IGE phenotypes. As reported by some authors, the double

phenotype of CAE and mild mental retardation is probably the most common clinical manifestation of the 15q13.3 microdeletion in IGE.

Scientific presentations and publications:

- Dimova P, Kirov A, Todorov T, Bojinova V, Saraylieva G, Todorova A, Mitev V. Two cases with idiopathic generalized epilepsy and chromosome 15q13.3 region disruption. XII National Congress of Neurology with international participation, Bulgaria, Samokov, Resort complex Borovets, May 19-21, 2011. *Bulgarian Neurology* 2011;11(2): p. 92, P33. (The poster is awarded as a best poster of the session “Epilepsy and paroxysmal disorders”).
- Kirov A, Dimova P, Todorov T, Todorova A, Bojinova V, Saraylieva G, Mitev V. Chromosome 15q13.3 region disruptions in idiopathic generalized epilepsy. European Society of Human Genetic Conference, Amsterdam, The Netherlands, May 28-31, 2011. *Eur J Hum Genet* 2011, pp.408, P12.086.
- Kirov A, Yordanova I, Todorov T, Todorova A, Dimova P, Tincheva R, Litvinenko I, Yotovska O, Helbig I, Mitev V. 9th Balkan Congress of Medical Genetics, September 15-17, 2011, Romania, Timisoara. Poster.

Contract 20/2010 Serotonergic system as a modulator of neuropathic pain and spinal microglia in rat's model of neuropathic pain

Leading scientist: Assoc. prof. Slavina Kirilova Surcheva, MD, PhD

Research team:

- Corr.member of BAS Prof. Mila Vlaskovska, MD, PhD, DSc
- Prof. Lachezar Surchev, MD
- Milko Milev
- Kiril Surchev

Organization unit: MU-Sofia, Faculty of Medicine, Department of Pharmacology and Toxicology

RESULTS:

Male Wistar rats underwent chronic constriction injury (CCI) and streptozotocin-induced diabetes (Diabetic neuropathic pain model). We examined the effects of the 5-HT_{2A/2C} receptor agonist (+/-)-2,5-dimethoxy-4-iodoamphetamine (DOI, 0.6, 1 mg/kg), and the 5-HT_{2A/2C} antagonist ketanserin. Tactile withdrawal thresholds (von Frey test) and heat withdrawal latencies (radiant heat) were assessed before and 1h after drugs application. Spinal microglial activation was evaluated by Iba 1 and OX-42. Double labeling of IL-1 β with OX-42 for co-localizations in dorsal horns was used. CCI and STZ-diabetic rats displayed significant tactile and thermal allodynia compared with control rats. Administration of DOI (0.6 mg/kg) and ketanserin (0.5, 1mg/kg) had no effect on thermal hyperalgesia or mechanical allodynia. Pain-like behaviour was observed after treatment with 1mg/kg DOI. In CCI rats significant microglial activation was observed in dorsal horn mainly ipsilateral of constriction of n. ischiadicus. Dorsal funiculus was also involved in microglial activation. Slightly activated microglia was determined in dorsal horn in spinal cord in diabetic rats compared with that in the naïve rats. In both modes double label of OX42 and IL-1 β did not show co-localization. Five days treatment with DOI (1mg/kg, i.p.) and ketanserin (1 mg/kg, i.p.) demonstrated a decreased Iba1 immunoreactivity.

The results of the present study suggest that spinal microglial expression has a more important role in the development of neuropathic pain in CCI model than in diabetic neuropathic pain model. Our results suggest modulator activity of serotonergic system on neuropathic pain and spinal 5-HT_{2A} receptors have inhibitory roles on microglial activation.

Scientific presentations and publications:

- Surcheva S, Surchev K, Surchev L, Vlaskovska M. Spinal microglial activation and expression of IL-1 β in different models of neuropathic pain. *Compt Rend Acad Bulg Sci.* 2012;65(1): 121-6.
- Surcheva S, Surchev L, Surchev K, Vlaskovska M. 5-HT_{2A/2C} receptors implicates in neuropathic pain and microglial activation *Compt. rend. Acad. bulg. Sci.*, 64, 2011, 12:
- Surchev K, Vlaskovska M. Microglial activation and expression of IL-1 β IN different models of neuropathic pain. X International Congress of Medical Sciences, 12-15 May, Sofia, Bulgaria, pp100
- Surcheva S, Surchev L, Vlaskovska M. 5-HT_{2A/2C} receptors implicates in neuropathic pain and microglial activation. Xth National Congress of Bulgarian Society for Physiological Sciences Varna, 6-9 October 2011
- Surchev L, Surchev K, Surcheva S, Vlaskovska M. Involvement of astroglia and microglia in streptozotocin-induced neuropathic pain in rats. XX National Congress of the Bulgarian Anatomical Society. IX International Symposium of Clinical Anatomy, Varna, 30.09 – 02.10.2011

Contract 41/2010 Qualitative and quantitative dynamics of the glial cells in the developing rat cerebrum

Leading scientist: Prof. Lachezar Kolev Surchev, MD, PhD, DSc

Research team:

- Radi Hristov
- Monika Shumkova
- Ivan Semerdzhiev
- Ljubomir Badev
- Ekaterina Zlatanova
- Snezhina Ilieva
- Sabina Mitova
- Dolores Brasizova

Organization unit: MU-Sofia, Faculty of Medicine, Dept. of Anatomy, Histology and Embryology

RESULTS:

The model of normal rat postnatal development was used. During 9 age periods, the qualitative and quantitative dynamics of glial cell changes in CNS were studied. They were investigated using light microscopy in different areas of cerebrum (frontal cortex, corpus callosum, thalamus, cerebellar gray and white matter). Additionally, the gray and white matter of spinal cord were examined. The immunohistochemical ABC-method for labeling with specific antibodies was applied – anti-GFAP for astrocytes, anti-Iba 1 for microglia and anti-CNPase for oligodendrocytes. The oligodendrocyte

labeling was only in their bodies but in the astrocytes and microglia their strongly changing processes were also visualized. The microscopic slides were investigated using an image analyzer. Thus two quantitative characteristics were explored – immunoreactivity and cell density. For astroglia, they increased up to day 10 both in gray and white matter followed by a decrease till the end of the period. The same tendency was observed also for the microglia. Its development was characterized by paralleled immunoreactivity and cell density curves, showing that the mean cell body size does not change. The oligodendrocytes cell density diminishes continuously but their immunoreactivity fell down only till day 20. The explanation of this dynamics is a result of glial proliferation and the subsequent expansion of cerebral volumes.

Scientific presentations and publications:

- Enev R, Dimitrov A, Tomov N, Polyakov I, Polomski P, Surchev L. Postnatal development of microglia – an immunohistochemical investigation in the rat. *Compt Rend Acad Bulg Sci.* 2012;65(1):101-108; V.65 No2 pp.255-260
- Tomov N, Polomski P, Enev R, Dimitrov A, Polyakov I, Surchev L. Immunohistochemical investigation of astroglia during rat postnatal development. . *Compt Rend Acad Bulg Sci.* 65(2), 2012:247-254.
- Dimitrov A, Enev R, Polomski P, Tomov N, Polyakov I, Surchev L. Oligodendroglia during the postnatal rat development. Immunohistochemical investigation. *Compt Rend Acad Bulg Sci.* 2012 ;65(2): 255-260.
- Enev R, Godiniachki B, Polyakov I, Stoyanova V, Surchev L. Immunohistochemical examination of microglia in rat CNS – complex research of developmental changes. X International Congress of Medical Sciences, 12-15 May 2011, Sofia, Bulgaria, Abstract book, pp 39.
- Dimitrov A, Hristov R, Shumkova M, Surchev L. Immunohistochemical study of oligodendroglia during rat development. X International Congress of Medical Sciences, 12-15 May 2011, Sofia, Bulgaria, Abstract book, pp 40.
- Tomov N, Polomski P, Semerdzhiev I, Surchev L. Astrocyte population during the postnatal development of rat CNS – an immunohistochemical study. X International Congress of Medical Sciences, 12-15 May 2011, Sofia, Bulgaria, Abstract book, pp 41.
- Dimitrov A, Enev R, Polomski P, Tomov N, Polyakov I, Surchev L. Immunohistochemical study of oligodendrocytes during rat postnatal development. XX National Congress of the Bulgarian Anatomical Society, IX International Symposium of Clinical Anatomy, 30 September-2 October 2011, Varna, Bulgaria.
- Polomski P, Tomov N, Enev R, Dimitrov A, Polyakov I, Surchev L. Postnatal development of astroglia – an immunohistochemical study in rat CNS. XX National Congress of the Bulgarian Anatomical Society, IX International Symposium of Clinical Anatomy, 30 September-2 October 2011, Varna, Bulgaria.
- Polyakov I, Enev R, Dimitrov A, Tomov N, Polomski P, Surchev L. Microglia during the postnatal rat development – immunohistochemical investigation. XX National Congress of the Bulgarian Anatomical Society, IX International Symposium of Clinical Anatomy, 30 September-2 October 2011, Varna, Bulgaria .

Contract 21/2010 Interaction of some short neuropeptides with CB1 receptors in rat's periaqueductal gray after immobilization stress**Leading scientist:** Prof. Adriana Ivanova Bocheva, PhD**Research team:**

- Assoc. Prof. Boicho Landzhov
- Elena Dzambazova PhD
- Assist. Prof. Hristina Nocheva
- Dimitar Kochev PhD student
- Ludmila Astasidi, medical student

Organization unit: MU-Sofia, Faculty of Medicine, Dept. of Pathophysiology**RESULTS:**

The short neuropeptides MIF-1, Tyr-MIF-1 and Kyotorphin (Kyo) are able to reduce stress-induced analgesia (SIA). It's also known that MIF-1 and Tyr-MIF-1 inhibited increased by immobilization, cold and heat stress NOS and TH expression in periaqueductal gray (PAG) in rats. In opposite, Kyo increased density of NOS-immunoreactive and NADPH-d-reactive neurons in hypothalamic PVN in cold exposed rats. All short peptides mentioned above showed interaction with nitricoxide-, opioid- and adrenergic systems. Cannabinoid CB1 receptors are widely distributed through the brain and played role in hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis regulation during acute stress. Immunohistochemical data showed that CB1 receptors are moderately presented in PAG. It's known that opioids and cannabinoids modulate the analgesia in dorsolateral, lateral and ventrolateral columns in PAG. The aim of our investigation was to study the effects of short peptides MIF-1, Tyr-MIF-1 and Kyo (1 mg/kg, i.p.) on expression of CB1-neuronal elements in PAG neuropil after one hour immobilization stress. Immunohistochemical and histochemical methods was used to determine the expression of CB1-neuronal elements in PAG neuropil of male Wistar rats. Our result showed that administration of MIF-1, Tyr-MIF-1 or Kyo decreased in different way increased by 1 hour immobilization stress CB1-neuronal elements in PAG neuropil.

Scientific presentations and publications:

- Bocheva AI, Nocheva Ch, Landzhov BV, Malinova L, Bozhilova-Pastirova A, Ovtsharoff W. Immunocytochemistry of CB1 receptors in rat's periaqueductal gray after immobilization stress. XX Congress of the Bulgarian Anatomical Society, September 30 – October 2, Varna, Bulgaria, 2011, p 113.
- Bozhilova-Pastirova A, Bocheva A, Dzambazova E, Landzhov B, Malinova L, Ovtsharoff W. Distribution patterns of CB1 receptors in rat's cerebral cortex after immobilization stress. Immunocytochemical study. XX Congress of the Bulgarian Anatomical Society, September 30 – October 2, Varna, Bulgaria, 2011, p. 114.

Contract 27/2010 Investigation of the molecular basis of congenital abnormalities of kidney and urinary tract (CAKUT) in Bulgaria. Role of PAX2 for the pathogenesis of CAKUT**Leading scientist:** Assoc. Prof. Anelia Hristova Boueva, MD, PhD**Research team:**

- Olga Beltcheva

- Assoc. Prof. Radka Kaneva
- Darina Katchakova
- Nedyalka Bacheva
- Prof. Vanio Mitev, MD, PhD, DSc
- Svetlana Hristova-Pandarova
- Polina Miteva
- Dimitar Rusinov

Organization unit: MU-Sofia, Faculty of Medicine, University Hospital for Active Treatment of Pediatric diseases, Paediatric Nephrology and Dialysis Clinic

RESULTS:

Congenital anomalies of the kidney and urinary tract (CAKUT), severe paediatric disorders, account for 40% - 60% of the chronic and end stage renal failure cases. It has been determined that 10% to 15% of the CAKUT cases are due to mutations in two transcription factor genes vital for embryogenesis - HNF1B and PAX2. The present study is the first of its kind in Bulgaria aiming at elucidating the role of Pax2 for the pathology of CAKUT. Twenty patients from 17 families were recruited for the study and tested first for mutations in the most commonly affected gene, HNF1B, and then for defects in PAX2. MLPA was used to identify large deletions / duplications and sequencing for point mutations. The HNF1B screening allowed us to determine the disease causing mutation in a girl with cystic hypodysplasia and chronic renal failure – V61G substitution affecting the dimerization domain of the transcription factor. We could not find PAX2 mutations in any of the 17 affected families, most likely due to the small size of the study group. More affected families will need to be recruited in order to gain better knowledge of the involvement of PAX2 in the pathogenesis of CAKUT in Bulgaria.

Scientific presentations and publications:

- Penchev V, Beltcheva O, Boueva A, Miteva P, Kaneva R, Mitev V. Screening of TCF2 and PAX2 genes for mutations associated with congenital anomalies of the kidney and urinary tract in Bulgarian patients. European Society of Human Genetics Conference, Amsterdam, the Netherlands, 28-31.05.2011, p. 277
- Penchev V. Role of the HNF1B и PAX2 genes for the development of congenital anomalies of the kidney and urinary tract. Thesis, Sofia, 2011

Contract 15/2010 Study on the association between the polymorphisms in the MBL gene and the etiology of dermatomyositis in Bulgarian patients

Leading scientist: Assoc. Prof. Alexey Slavkov Savov, PhD

Research team:

- Prof. Lyubka Stoyanova-Miteva, MD, PhD
- Assist. Prof. Ljubomir Dourmishev, PhD
- Zornitsa Kamenarska, MPharm, PhD
- Assoc. Prof. Radka Kaneva, PhD
- Rumyana Dodova, PhD student
- Antoaneta Velkova

Organization unit: MU-Sofia, Faculty of Medicine, National Genetic Laboratory, University Hospital “Maichin dom”, 2 Zdrave St., 1431 Sofia

RESULTS:

This was a pilot study to investigate the association between five single nucleotide polymorphisms in the *MBL* gene [-550 G/C (L/H), -221 C/G (X/Y), Arg52Cys (D), Gly54Asp (B), Gly57Glu (C)] with the risk of adult dermatomyositis and systemic lupus erythematosus in Bulgarian patients. We have found association between the *MBL* -221 X (XX+XY) bearing genotype ($p=0.019$, OR 3.03, 95%CI 1.18-7.80) and the X-allele ($p=0.046$, OR 2.16, 95%CI 0.98-4.79) with SLE. Although statistically insignificant the *MBL* -550L allele was found more frequent among the patients with lupus than the controls and is associated with increased OR (OR 1.38 95%CI 0.72-2.63). Association was found between the 52 AA genotype ($p=0.07$, OR 5.49, 95%CI 0.67-45.14) and A allele ($p=0.04$, OR 6.22, 95%CI 0.79-49.03) and DM. In our study we could detect the presence of 57C allele neither among the patients nor among the controls analysed. The haplotype analysis showed that the *MBL* -221G/52D/54A haplotype is more frequent in the controls than in the patients and has protective effect ($p=0.048$). The serum *MBL* concentration was analyzed. It varied in a broad range from almost 0 to 350 $\mu\text{g/ml}$. In conclusion, the *MBL* polymorphisms are associated with increased relative risk for both DM and SLE.

Scientific presentations and publications:

- Georgieva G. „Study of the association between the polymorphisms in the *MBL* gene and the development of dermatomyositis and systemic lupus erythematosus in Bulgarian patients” Master thesis, Sofia, 2011.
- Dourmishev, L., “Dermatomyositis and Photosensitivity”, 22 World Congress of Dermatology, Seoul 24-29 May, 2011 – oral presentation.

Contract 32/2010 Screening for biomarkers through expression profiling for detection of the degree of neovascularization in individual samples and pool of non–small cell lung cancers

Leading scientist: Prof. Danail Borisov Petrov, MD, PhD, DSc

Research team:

- Prof. Draga Toncheva, MD, PhD, DSc
- Assoc. Prof. Yanina Slavova
- Svetlana Metodieva, PhD student

Organization unit: MU-Sofia, Faculty of Medicine, University Hospital “St. Sofia”, Clinic of Thoracic Surgery

RESULTS:

The purpose of this study was to characterize the neovascularization of non-small cell lung cancers (NSCLC) through analysis of pooled tumor RNA samples ($n=54$) compared with pooled RNA from peripheral non tumor lung tissues ($n=34$). We analysed the expression of 84 genes associated with neoangiogenesis by applying real time PCR Array method. The results demonstrated deregulation of different functional gene groups including cytokines, extracellular matrix regulators, growth factors and adhesion genes. The highest fold increase in NSCLC pool demonstrated the adhesion regulator *THBS2*, followed by cytokines *CXCL6* and *MDK*, growth factor *EFNA3* and protease *PLAU*. Among

the downregulated genes were also *FIGF*, growth factor associates with lymphangiogenesis, receptors *TEK* and *SIPRI* as well as *ANGPT1* encoding the ligand of *TEK*. Underexpression demonstrated a number of matrix genes (*PECAM1*, *LECT1*, *PROK2*, *TIMP3*, *PLG*, *PF4*) and cytokines (*IFNA1*, *IL6*, *IL1B*, *CXCL3*, *CCL2*, *TNF*). Among the others regulators of cell adhesion (*CDH5*, *COL4A3*) transcription factor *NOTCH4* showed also downregulation in NSCLC. The immunohistochemical analysis of 12 cases with NSCLC expression of Cytokeratin was detected in all of the cases, confirming the epithelial origin. There is a correlation between the grade of differentiation and the number of intratumoral microvessels (*CD31* expression) - high grade tumors have bigger number of microvessels. This is connected with aggressiveness of the tumor and can identify subgroups of patients that can be treated with antagonists of angiogenesis.

Scientific presentations and publications:

- Metodieva SN, Nikolova DN, Cherneva RV, Dimova II, Petrov DB, Toncheva DI. Expression analysis of angiogenesis-related genes in Bulgarian patients with early-stage non-small cell lung cancer. *Tumori*. 2011 Jan-Feb;97(1):86-94.

Contract 34/2010 Improvement of the methods for diagnosis and analysis of Human Polyomavirus JC and BK in concern to primary brain tumours

Leading scientist: Assoc. Prof. Svetlana Lubomirova Hristova, PhD

Research team:

- Prof. Ventzeslav Bussarsky, MD, PhD, DSc
- Dilyan Ferdinandov, University Hospital „St. Ivan Rilski“
- Iliya Tsekov, NCIPD, Department of Virology
- Antonia Petrova, NCIPD, Department of Virology

Organization unit: MU-Sofia, Faculty of Medicine, University Hospital “Aleksandrovska”, Central Laboratory for Cytopathology, Dept. of Basic and Clinical Pathology

RESULTS:

The current project is a continuation of a preceding research. All new data confirm the results from the previous work. A repeated analysis of 40 samples of patients diagnosed with glioblastoma was performed and again all 20 previously positive samples were documented as LT positive. In addition after enzymatic Topoisomerase I treatment in the group of previously negative samples two were revealed as positive (an increase of 10% in this group). These results are in agreement with other research groups; however, the small sample size prevents from general conclusions.

After sequencing analysis the amplified sequences from Human Polyomavirus JC were determined to be Type 1. A conformation of the late threshold cycle in the increase of the fluorescent signal was obtained and a hypothesis can be proposed for a non-productive course of the infection. If also a weak expression of LT is present, but in the absence of factors for formation of sufficient number of mature virions, a conditions for malignant transformation of the infected cells would be present.

The potential of JCV as a key factor in the process of oncogenesis is confirmed, but in order that the exact ethopathogenic links are determined large-scale investigations are needed. These should include new methods at a molecular level, so generally new quantitative and qualitative analysis can be achieved.

Scientific presentations and publications:

- 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 Tumors. *Journal of Medical Virology* 83, 2011, 1608-1613.
- Tsekov ID et al. Application of Real-Time PCR Technologies for Analysis of JCV as a human Cancerogen, *Biotechnol. & Biotechnol. Eq.* 25, 2011, 2262-2265.

Contract 37/2010 Factors influencing the frequency of virulence and antibiotic resistance within *Helicobacter pylori* and infection prevalence in Bulgaria

Leading scientist: Assoc. Prof. Lyudmila Boyanova Georgieva, PhD, DSc

Research team:

- Assist. Prof. Daniel Yordanov
- Assist. Prof. Rumiana Markovska, PhD
- Galina Gergova, MD

Organization unit: MU-Sofia, Faculty of Medicine, Dept. of Medical Microbiology, 2 Zdrave St., 1431 Sofia

RESULTS:

Strains with *cagE*⁺ and *cagA*⁺/*cagE*⁺ genotypes were more prevalent in peptic ulcer and in elderly patients. Prevalence of *cagA*⁺/*cagE* genotype was lower in men. Extra primer pair increased the *cagA* detection. Best discrimination of virulent strains was obtained by *cagA/cagE* or *cagE*. The *cagE* prevalence increased with age, while the *cagA*⁺/*cagE* genotype was associated with both younger age and female gender. Seroprevalence in asymptomatic adults was 72.4% and was negatively associated with educational level of both subjects and their parents. The infection was associated with number of siblings, rural areas, physical work, and female sex. CagA seroprevalence was 66.7% in the *H. pylori* seropositive subjects and showed association with father's education. The decrease in infection was slow for the last decades and virulent strains were predominant. However, in asymptomatic children, only 14.5% were *H. pylori* seropositive and among them, 42.3% were CagA seropositive. The infection is acquired in early childhood and, unlike for adults, is rare in the children. In untreated symptomatic adults, risk factors for strain resistance were younger age for metronidazole, healthcare profession for metronidazole and metronidazole+clarithromycin, female sex for tetracycline and respiratory and urinary tract infections for clarithromycin and ciprofloxacin, respectively. There was a slightly higher metronidazole resistance in diabetic patients. All results show that the control of *H. pylori* infection can be significantly improved.

Scientific presentations and publications:

- Boyanova L, Mitov I. Geographic map and evolution of primary *Helicobacter pylori* resistance to antibacterial agents. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2010; 8(1):59-70.
- Boyanova L, Yordanov D, Gergova G, Markovska R, Mitov I. Benefits of *Helicobacter pylori* *cagE* genotyping in addition to *cagA* genotyping. A Bulgarian study. *Antonie Van Leeuwenhoek.* 2011; DOI: 10.1007/s10482-011-9608-8.
- Zhelezova G, Yocheva L, Tzerovska L, Karagyozyova D, Pencheva B, Mihailov R, Boyanova L. Serum levels of anti-*H. pylori* IgG and CagA antibodies in asymptomatic children in

Bulgaria. (oral presentation). 9th national Congress on Clinical Microbiology and Infectology of the Bulgarian Association of Microbiologists (BAM), 28–30. April 2011, Plovdiv, Bulgaria.

Contract 1/2010 Participation of the renal nerves and nnos in the mediation of arterial blood pressure and heart rate fast oscillations in spontaneously hypertensive rats

Leading scientist: Assoc. Prof. Nina Yurieva Belova, MD, PhD

Research team:

- Assist. Prof . Yuri Nyagolov, MD, PhD
- Assist. Prof . Rene Mileva-Popova, MD
- Petya Markova, MS, Biologist
- Deyan Popov, student
- Bogdan Iliev, student

Organization unit: MU-Sofia, Faculty of Medicine, Department of Physiology

RESULTS:

The experiments were carried out on conscious normotensive Wistar rats and spontaneously hypertensive rats with intact renal nerves (W; SHR) and after bilateral renal denervation (WD; SHRD). The selective nNOS inhibition with 7-Nitroindazole (2 mg/kg/h, i.v.) did not change mean value of the arterial blood pressure and heart rate in both groups. In Wistar rats the nNOS inhibition altered the sympatho-vagal balance. In SHR the nNOS inhibition increased the fast oscillations of arterial blood pressure. In bilaterally renal denervated normotensive Wistar rats nNOS inhibition decreased sympathetic mediated oscillation of arterial blood pressure. In bilaterally renal denervated SHR nNOS inhibition did not affect fast oscillations neither in heart rate nor in arterial blood pressure. The Nitric oxide produced by nNOS participates in the modulation of fast oscillations in the cardiovascular system by different mechanisms in Wistar rats and in SHR. The renal nerves have a specific role in the modulation of the effects produced by the nNOS inhibition in Wistar rats and in SHR. The effects of the inhibition of nNOS on plasma rennin activity are not determined by renal nerves in normotensive rats and SHR. The established decrease of plasma adrenaline concentration in Wistar rats as well as in SHR is probably a result of involvement of various central mechanisms as a response to the nNOS inhibition in the absence of renal innervation.

Scientific presentations and publications:

- Iliev B, Ognianova S, Popov D. The role of interaction between nNOS derivate nitric oxide and renal nerves on the modulation of fast interpulse interval oscillations in conscious rats. X International medical congress of medical sciences, Sofia Bulgaria, 12-15. 05, 2011, Tribuna medica, Supplement to issue1, Volume LXIII, p.62, 2011. Awarded *1st place*, preclinical poster section.
- Markova P, Iliev B, Girchev R. Effects of renal nerves and nNOS-derived nitric oxide on heart rate variability in spontaneously hypertensive rats. Submitted for presentation - Xth Congress of physiological sciences, 6-9.10.2011, Varna, Bulgaria.

Contract 28/2010 Investigation of promoter hypermethylation of urine biomarkers associated with prostate cancer and evaluation of their diagnostic and prognostic value in Bulgarian patients

Leading scientist: Prof. Chavdar Krumov Slavov, MD, PhD

Research team:

- Assoc. Prof. Radka Kuneva, PhD
- Assist. Prof. Atanaska Mitkova, PhD
- Prof. Vanyo Mitev, MD, PhD, DSc
- Elenko Petkov Popov, MD
- Assist. Prof. Olga Beltcheva, PhD
- Darina Kachakova, MD, PhD student
- Svetlana Hristova, MD, PhD
- Assist. Prof. Alexandrina Vlahova
- Assist. Prof. Tihomir Dikov

Organization unit: MU-Sofia, Faculty of Medicine, Dept. of Medical Chemistry and Biochemistry

RESULTS:

Prostate cancer (PC) is a polygenic disease accompanied with many epigenetic changes. Using MethyLight technology we analyzed promoter hypermethylation of *RASSF2* and *HIST1H4K* genes in urine from 57 patients with PC and 72 controls (43 were young asymptomatic men and 29 were patients with benign prostatic hyperplasia (BPH)). Our goal was to determine the role of these genes the new non invasive biomarkers for prognosis and diagnosis of PC in Bulgaria.

RASSF2 did not show any methylation in patients and in the two groups, which is in contrast with the published data by Payne et al. This might be due to differences in the investigated population or the used methods. The results for *HIST1H4K* show that the methylation of this gene most likely is increased with the age. We do not observe methylation among the young asymptomatic males, while the patients with PC did not differ from the BPH control. The promoter hypermethylation of *HIST1H4K* shows weak correlation with high Gleason score, but in order to clarify its role for the development of aggressive PC, further investigation in enlarged sample of patients and BPH controls is needed.

HIST1H4K does not show correlation with the PSA and the stage of the tumour in our study. The contribution of this gene for the development of the metastases needs further investigation.

Scientific presentations and publications:

- Kachakova D, Popov E, Mitkova A, Beltcheva O, Vlahova O, Vlahova A, Dikov T, Christova S, Slavov C, Mitev V, Kaneva R. Promoter hypermethylation of HIST1H4K and RASSF2 in urine from prostate cancer patients. Eur Assoc for Cancer Research, 2012, 7-10 юли, Барселона, постер S123-124.

Contract 22/2010 genetic and molecular surveillance of mechanisms of resistance to aminopenicillins among clinical haemophilus influenzae strains and there rate of frequence

Leading scientist: Assoc. Prof. Lena Petrova Setchanova, MD, PhD

Research team:

- Prof. Ivan Mitov, MD, PhD, DSc

- Vessela Ouzounova-Raykova, MD
- Tomyslav Kostyanov, MD

Organization unit: MU-Sofia, Faculty of Medicine, Dept. of Medical Microbiology, 2 Zdrave St., 1431 Sofia, Bulgaria, lenasetchanova@hotmail.com

RESULTS:

A total 259 *H. influenzae* strains were collected between 1994 and 2010 from all aged patient groups: 64 invasive and 195 respiratory tract isolates. Most of the isolated *H. influenzae* strains were from children under 5 years of age (62.9%). Overall, 63 strains belonged to serotype b (24.3%) by the means of PCR capsular typing, 1 strain were each type f and a, and 194 isolates (74.9%) were non-typeable (non-encapsulated) *H. influenzae* (NTHi). Among the infants and children with invasive infections, aged 2 month to 5 years, all strains, except two, were serotype b. In upper and lower respiratory tract infections the most common isolates were NTHi strains (97.4%) in all age groups. The rates of resistance to antimicrobials were: ampicillin/amoxicillin (22.8%), tetracycline (12.7%), chloramphenicol (12.0%), cefaclor (8.1%), azithromycin (4.0%), cefuroxime sodium (1.9%), cefixime (1.2%) and rifampin (1.1%). Overall, the prevalence of beta-lactamase production was 17.4% among 259 strains. But, it was much higher for invasive strains - 34.4%, and it was less frequent in respiratory tract isolates - 11.8%. By ampicillin resistance MIC phenotype, 14 strains (7.2%) out of 259 were β -lactamase-non-producing ampicillin resistant strains (BLNAR), and they all were the isolates from respiratory samples. Mutations in the *ftsI* gene were found for 13 BLNAR strains, and there were various patterns of multiple-amino-acid substitution in PBP3. The implementation of Hib vaccine in Bulgarian immunization schedule will be accompanied by a reduction in invasive diseases in children caused by *H. influenzae* type b, but respiratory tract infections predominantly were caused by non-typeable *H. influenzae* strains. The results indicate the importance of monitoring the antimicrobial resistance in *H. influenzae* in order to choose appropriate antibiotic therapy for patients.

Scientific presentations and publications:

- Setchanova L, Kostyanov T, Ouzounova-Raykova V, Proevska Y, Mitov I. Serotypes and antibiotic resistance in *Haemophilus influenzae* invasive and respiratory tract isolates from 1994 to 2009. *Infectology*. 2010. XLVII, 2
- Kostyanov T, Setchanova L, Ouzounova-Raykova V, Nashev D, Mitov I. Antimicrobial susceptibility of *Haemophilus influenzae* clinical strains. IX Национален конгрес по клинична микробиология и инфекции на БАМ, 28-30 април 2011, Пловдив, България (сб. резюмета), стр.24. (Доклад)
- Kostyanov T, Setchanova L, Ouzounova-Raykova V, Nashev D, Mitov I. Microbiological investigation of *Haemophilus influenzae* strains isolated from children with meningitis, acute otitis media and respiratory diseases. 29 the Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases (ESPID), Hague, Netherlands, June 07-11, 2011; Abstract: A-314-0001-00596.

Contract 47/2010 Transmission of *p.gingivalis*, *a.actinomycescomitans* и *t.forsythia* in parents with periodontal disease and their children

Leading scientist: Prof. Angelina Ilieva Kiselova-Yaneva, PhD, DSc

Research team:

- Assist. Prof. Marieta Belcheva
- Assoc. Prof. Tsonko Uzunov PhD
- Assoc. Prof. Maya Rashkova PhD
- Assist. Prof. Sashka Targova

Organization unit: Faculty of Dental Medicine, MU-Sofia

RESULTS:

Periodontal diseases are socially significant diseases, which occur in adults but in children and adolescents as well. Some of the cases with gingivitis in young patients turn into destructive periodontal disease. Despite a low prevalence of aggressive periodontitis at a young age, its severity is a challenge for pediatric dentistry. The goal of this study is to find if the prevalence of *P.gingivalis*, *T.forsythia* and *A.actinomycetemcomitans* among children whose parents suffer from periodontal diseases is greater than among children with healthy parents. Methods: Polymerase chain reaction (PCR). Culture method. When PCR was used *P.gingivalis* was found in 35,5% of parents with periodontitis and in 6,5% of their children, children with healthy parents and their parents. No statistical significant relation was found. When culture method was used *A.actinomycetemcomitans* was found in 19,4% of parents with periodontitis and in 9,7% of their children and the children with healthy parents, while in healthy parents was not detected. Statistical significant relation between the prevalence in parents and their children was found. *T.forsythia* was not detected with both methods. Studying such correlations and standardizing methods of detection could contribute the evaluation of periodontal disease risk in adolescents.

Scientific presentations and publications:

- Belcheva MD et al. Transmission of *P.gingivalis* from caregivers to children. J of IMAB 2012, vol. 18, book 2
- Belcheva MD et al. Transmission of *P.gingivalis* from caregivers to children. 22nd Meeting of IMAB, Varna, Bulgaria, 3-6 May 2012

Contract 19/2010 Determination of the contents of the biogenic amines in commonly consumed food in Bulgaria

Leading scientist: Prof. Vanio Ivanov Mitev, MD, PhD, DSc

Research team:

- Prof. Lubka Miteva, MD, PhD
- Valentin Lozanov
- Anelia Vasileva, PhD

Organization unit: Medical Faculty, Dep. Medical Chemistry and Biochemistry

RESULTS:

New method for analysis of amino group containing substances was developed. The method is based on the reagent, called by us FAESC, (1 - ((2 - (2-fluoro-9-oxoacridin-10 (9H)-yl) ethoxy) carbonyl) oxy) pyrrolidine-2 ,5-dione) which selectively reacts with amino groups. The reagent possesses specific properties which allows analytes to be detected by different techniques UV, fluorescence and Mass spectrometry. The method is characterized by high precision and low detection limit. This

method was applied to analyze the content of biogenic amines, polyamines and amino acids in six groups of food (meats, milks, fruits and vegetables) with 136 samples in total. The obtained results show that quantities of amino acids significantly lowered in processed food. On the other hand, the quantities of histamine, cadaverine and putrescine, which is assumed to be indicators of the freshness of a product increased slightly as a result of processing. Statistical analysis of data show that Bulgarians take high enough amounts of amino acids and polyamines in the diet, which are comparable to those reported for the Mediterranean region.

Scientific presentations and publications:

- Lozanov V, Vasileva A, Ruseva S, Ivanov I, Mitev V. New reagent for fluorescence labelling of amino groups – synthesis, properties and application, P 5, 6th Bulgarian peptide symposium, Panichishte 2011

Contract 7/2010 Comperative in vitro study of effect from iontophoresis with direct current upon permeability of drugs through delta apicalis and dentin section on human extracted teeth

Leading scientist: Prof . Andon Dimitrov Filchev, MD, PhD, Dsc

Research team:

- Prof. Slavcho Dimitrov, MD, PhD
- Vasil Kalchinov, MD, PhD student
- Violeta Dogandzhiyska as.
- Tzvetelina Georgieva, MD
- Vania Mantareva, PhD
- Ivan Angelov, PhD

Organization unit: Faculty of Dental Medicine –Sofia, Department Conservative Dentistry

RESULTS:

In the study with teeth roots a quantity assessment of the drug penetration through foramen apicale and delta apicalis, when the drugs are applied into the root canals with application and iontophoresis, was made. The data indicates that a significant statistical difference between the ionophoretic delivery of drugs and the diffusion exists. The iontophoresis leads to a significant amount of drugs entering through foramen apicale and delta apicalis. Similar results were obtained by applying drugs with dentin sections. The iontophoresis with calcium gluconicum allows the highest quantity of calcium ions passing through dentin sections, followed by: Ca(OH)₂, cal.gluc., diffusion, MTA cement. When the vitamins C and B₁₂ are applied into the dentin sections, no significant difference between ionophoretic and application delivery (tabl 7) was observed. The data analysis shows that the ionophoretic delivery leads to a significant statistical difference between the groups while the diffusion delivery does not. (tabl 8).

Scientific presentations and publications:

- Kalchinov VP et al. Comperative *In vitro* study of drugs penetration through delta apicalis and foramen apicale. \oral presentation\ 21-th Assembly of IMAB Bulgaria, Varna city, Golden Sands, 12-15 may 2011 year.
- Dogandzhiyska VD et al. In vitro investigation of calcium ions permeability through dentin sections. \poster\ congress BaSS 2011 r, Romania, Bucharest

Contract Nr.46/2010 Design of the new metal complexes with organic ligands. Investigation of cytotoxic and antibacterial activity**Leading scientist:** Prof. Darvin Slavchev Ivanov, PhD**Research team:**

- Assoc. Prof. Adriana Bakalova, PhD
- Assos. Prof. Rossen Buyukliev, PhD
- Assoc. Prof. Georgi Momekov, MPharm, PhD
- Zvetelina Ivanova, student

Organization unit: Faculty of Pharmacy, Department of Chemistry, Department of Pharmacology, Pharmacotherapy and Toxicology.**RESULTS:**

For all period according to the plan program ten new Pt(II), Pt(IV), Pd(II) and Pd(IV) complexes with ligands 3-ethyl-5-methyl-5-(4-pyridyl)hydantoin, 3-propyl-5-methyl-5-(4-pyridyl)hydantoin and thiocyclopentanespiro-5'-hydantoin were synthesized. All these complexes were characterized in solid and in liquid state for proving the molecular formulae. For some of them the quantum chemical calculations for the prediction of structures of new complex compounds were made. We used DFT method B3LYP with basis set LANL2DZ for determining of the structure formulae of the complexes. On the basis of all obtained results the most probable chemical formulae of the complexes were presented. All new complexes were tested for cytotoxic activity *in vitro* on panel of human tumour cell lines. The investigations show that the new obtained complexes exerted concentration-dependent antiproliferative activity. From all new complex compounds only Pt(IV) complex with 3-ethyl-5-methyl-5-(4-pyridyl)hydantoin and 3-propyl-5-methyl-5-(4-pyridyl)hydantoin exerted considerable cytotoxic activity. The Pt(IV) complex with 3-propyl-5-methyl-5-(4-pyridyl)hydantoin shows higher cytotoxic activity than referent drug Cisplatin.

Scientific presentations and publications:

- Bakalova AG et al. - Platinum Complexes with 5-methyl-5(4-pyridyl)hydantoin and its 3-methyl derivatives. Synthesis and Cytotoxic Activity. Quantitative Structure-Activity Relationships – Archiv der Pharmazie, Life Sci., 11, 2011, 209–216.
- Ivanova Zv. Synthesis, physicochemical and comparative pharmacological investigation of platinum and palladium complexes, Student scientific session, Sofia, Bulgaria, 04.12.2010.
- Bakalova AG et al. Design and Comparative Cytotoxic Investigation of Some new Platinum Complexes with 5-methyl-5-(4-pyridyl) hydantoin and its Derivatives. Fifth national pharmacy congress with international participation, Hissar, Bulgaria, 1-3 april 2011.
- Ivanova Zv et al. Synthesis and Comparative Pharmacological Investigation of new Platinum and Palladium Complexes with 3-amino- α -tetralonspiro-5'-hydantoin. Fifth national pharmacy congress with international participation, Hissar, Bulgaria, 1-3 april 2011.

Contract 3/2010 Alternative approach for production of justicidine B by transformed root cultures of medicinal plant *Linum narbonense***Leading scientist:** Prof. Iliana Ionkova, MPharm, PhD, DSc**Research team:**

- Stefan Ninov
- Emilia Kirilova
- Iskra Antonova
- Jancho Zarev
- Hristo Vasilev

Organization unit: Faculty of Pharmacy, Department of Pharmacognosy and botany**RESULTS:**

Hairy root cultures were induced from leaf explants of *Linum narbonense* by infection with *Agrobacterium rhizogenes*. The genetic transformation in hairy roots was proven by PCR analysis, which showed integration of *rol A* and *rol C* genes into the plant genome. Callus, suspension and hairy roots of *Linum narbonense* accumulated the arylnaphthalene lignan justicidin B as a major constituent. Hairy roots produced 5-fold higher yields of justicidin B (7.78mg/g DW) compared to callus (1.57 mg g⁻¹ dwt).

Scientific presentations and publications:

- Ionkova I, Apostolova P, Momekov G. Hairy roots of *Linum narbonense*: a new valuable tool for production of a potent anticancer lignan Justicidine B, *Fitoterapia (Ital.)* 2011
- Nikolov St, Ionkova I, Krasteva I. Bulgarian flora as a source of new biologically active natural structures with anticancer activity, V National congress on Pharmacy with international participation, Hysar, 1-3 April, 2011.

Contract 48/2010 studies on microglia in experimental epilepsy; pharmacology effects of minocycline**Leading scientist:** Prof. Nadka Ivanova Bojadjieva, MD, PhD, DSc**Research team:** Pavlina Gateva, MD, PhD**Organization unit:** MU-Sofia, Faculty of Medicine, Pharmacology and Toxicology**RESULTS:**

Intraperitoneal administration of kainic acid causes dose-dependent increase of two pro-inflammatory cytokines – TNF-alfa and IL-1 beta in the hippocampus of male rats. Minocycline decreases TNF-alfa and IL-1 beta in the hippocampus of kainic acid-treated male rats. In the framework of this project additional research was done, evaluating effect of the kainic acid on glutathione and nitrites level in rat hippocampus. Our results demonstrate a decrease of the endogenous cellular antioxidant glutathione and an increase of nitrites. We assume that oxidative stress play role in the kainic acid- induced effects.

Scientific presentations and publications:

- Gateva P, Boyadjieva N. Minocycline inhibits tumor necrosis factor - alpha and interleukine - 1 beta in hippocampus of rats treated with kainic acid. *Compt Rend Acad Bulg Sci.* 2012;65(3):397-402.

- Bojadjieva N, Gateva P. Effect of kainic acid on TNF-alpha in male rats. Vth National Pharmacy congress with international participants. Hisaria 1-3 april 2011, Pharmacia LVIII 2011, Supplement p. 97
- Bojadjieva N, Gateva P. Effects of the kainic acid of free radicals in hypothalamus. Xth National congress of Bulgarian society for physiological sciences. Varna 6-9 October 2011
- Gateva P, Boyadjieva N. Protective role of minocycline on kainic acid-induced epilepsy – possibly mediated via microglia cytokinine supresson. Xth National congress of Bulgarian society for physiological sciences. Varna 6-9 October 2011

MEDICO-BIOLOGICAL AREA “GRANT 2011”**Contract 24 /2011 Epidemiology and prophylactics of skin diseases in childhood****Leading scientist:** Assoc.prof. Karolina Dosheva Lyubomirova, MD, PhD**Research team:**

- Prof. Nevena Tzacheva-Hristova, MD, PhD,
- Assoc.prof. Siliva Mladenova, PhD
- Assoc.prof. Cristina Popova, PhD
- Ass. Sophia Georgieva, PhD,

Organization unit: MU-Sofia, Faculty of Public Health, Department of Occupational Health**RESULTS:**

Students from 6 to 18 years old from Sofia secondary school have participated in the investigation. Parents and the board of trustees were informed about the aims, stages and tasks of the study through a series of lectures. 233 declarations about informed consent were returned back out of 635 distributed. 172 parents agreed for additional health information about skin diseases, while 21 refused. 161 parents agreed free dermatological consultation for their children while 32 refused. 160 children were examined by dermatologists. Different by type and severity skin symptoms were registered among 113 children. Each child received therapy and individual consultation. Secondary and tertian exams were provided to respectively 85 and 56 students. The results showed that in the group of 8-11 years old prevailed symptoms of dermatitis (35% of all the examined children), while in the oldest group- complaints of acne (17%).

The conclusion of the study is that additional health information was needed and appreciated by parents whose children suffered from any skin problems, which require treatment. Health information is not a priority among the rest of the parents. This leads to limitation of the health culture of their children as well.

Scientific presentations and publications:

- Lyubomirova K, Tzacheva N, Petrov I, Dencheva R, Evstatieva S, Mladenova S, Popova Kr. Epidemiology and prophylactics of skin diseases in childhood. Health Management and Health Policy, 2011 (6), 49-53.
- Lyubomirova K. Epidemiology and prophylactics of skin diseases in childhood Sofia University press, 2012, in press
- Lyubomirova K. Epidemiology and prophylactics of skin diseases in childhood, Conference with foreign participation: “The child in the focus of pedagogic interaction and social work”, 23-24 November 2012, Sofia University “St. Kliment Ohridski”.

Contract 23/2011 effects of TYR-W-MIF-1 and TYR-K-MIF-1 neuropeptides on CB1-receptors in rats` periaqueductal gray during cold stress**Leading scientist:** Prof. Adriana Ivanova Bocheva, MD, PhD**Research team:**

- Hristina Nocheva, MD, Dept. of Pathophysiology
- Assoc. Prof. Boycho Landjov, MD, PhD, Dept. of Anatomy and histology
- Dimitar Kochev, MD, Dept. of Neurology
- Mimoza, MD, Dept. of Pathophysiology
- Lina Malinova, MD, PhD, Dept. of Anatomy and histology
- Ljudmila Astassidis, student at Faculty of Medicine

Organization unit: MU-Sofia, Faculty of Medicine, Dept. of Pathophysiology, 2 Zdrave Str., 1431 Sofia

RESULTS:

Tyr-W-MIF-1 and Tyr-K-MIF-1 neuropeptides suppress stress-induced analgesia. It's known the stress-increased TH- and NOS-immunoreactive neurons expression in periaqueductal gray (PAG) during immobilization, cold and hot stress is decreased by Tyr-W-MIF-1 and Tyr-K-MIF-1. The same neuropeptides interact with nitricoxide-, opioid- and adrenergic systems. CB1-receptors are widely distributed in brain and participate in the regulation of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis during acute stress. Immunohistochemical data show that CB1-receptors have a moderate density in PAG. Opioids and cannabinoids modulate analgesia in dorsolateral, lateral and ventrolateral nuclei of PAG. Our research aimed to investigate the effects of Tyr-W-MIF-1 and Tyr-K-MIF-1 over the expression of CB1-neuronal elements in PAG after 1 hour of cold stress and their interaction with CB1 antagonist AM251. Immunohistochemical and chemical methods were used to establish the expression of CB1-neuronal elements in PAG of male Wistar rats (180-200g). The results showed that 1h cold stress increased CB1-neuronal elements expression in PAG which represent a confirmation of literature data. The introduction of Tyr-W-MIF-1 and Tyr-K-MIF-1 alone and along with AM251 in different degree decreased the CB1-neuronal elements expression in PAG after cold stress.

Scientific presentations and publications:

- Nocheva H, Bocheva A, Malinova L, Bozhilova-Pastirova A. Interaction of TYR-W-MIF-1 AND TYR-K-MIF-1 with CB1-receptors in PAG during cold stress.Vth Morphological Days IXth National Conference of Anthropology, Sofia, June 1-3, 2012

Contract 30/2011 investigation of losartan effects on diurnal rhythms of depressive states in kainate model of temporal lobe epilepsy in normotensive and spontaneously hypertensive rats

Leading scientist: Prof. Dr. Alexander G. Stoynev, MD, PhD, DSci.

Research team:

- Petya Markova
- Valentin Lozanov
- Sylvia Russeva, PhD student
- Assist. Prof. Daniela Pechlivanova, PhD
- Assoc. Prof. Jana Tchekalarova, PhD

Organization unit: MU-Sofia, Faculty of Medicine, Department of Pathophysiology

RESULTS:

The effect of the AT1 receptor antagonist losartan on diurnal variations of depressive behaviors in Wistar and spontaneously hypertensive rats (SHRs) in kainate (KA) model of temporal lobe

epilepsy (TLE) was studied. Video monitoring was used to detect the latency for onset of the first spontaneous motor seizure. Behavioral tests were carried out one week before the interruption of losartan treatment. Losartan (10 mg/kg/30 day (per os) increased the latent period for appearance of spontaneous seizure activity in both Wistar and SHRs. Rats with TLE from both strains showed lower affinity to sweet solutions during the light phase. Losartan also exerted a depressive-like effect during the light phase in Wistar rats. In epileptic rats losartan did not change the lack of preference to sweet solution during the the light phase in both Wistar and SHRs. However, in TLE-rats, losartan exerted an antidepressant effect in forced swim test during the dark phase in Wistar, as well as during both the light and dark phases in SHRs. Losartan potentiated the hyperlocomotion in epileptic Wistar rats. Strain- and phase-dependent losartan effects were observed for anxiety level – anxiogenic in intact and epileptic Wistar rats and anxiolytic in intact SHRs during the light phase. Chronic losartan treatment decreased the levels of 5-HT in the hippocampus in intact SHRs and in both epileptic Wistar and SHRs. Our results suggest participation of AT1 receptors in the mechanism of change in diurnal rhythms of depressive behaviors in KA model of TLE in normotensive and spontaneously hypertensive ratse.

Scientific presentations and publications:

- Ivanova N, Pechlivanova D, Tchekalarova J, Stoynev A. Effect of chronic treatment with losartan on diurnal variations of behavior in kainate model of temporal lobe epilepsy. *Compt Rend Acad Bulg Sci* 2012
- Ivanova N, Pechlivanova D, Atanasova M, Tchekalarova J. Effect of chronic treatment with losartan on diurnal variations of behavior of Wistar rats in kainate model of temporal lobe epilepsy. Scientific Anniversary Conference with International Participation “30 years Higher Medical Education”, May 21-22, 2012, Stara Zagora (abstract). Poster No 33.

Contract 56/2011 Association study of candidate genes and endophenotypes in Bipolar Affective Disorder

Leading scientist: Prof. Vihra Krumova Milanova, MD, PhD

Research team:

- Assoc. Prof. Radka Kaneva, Ph.D.
- Turan Asan, MD, PhD student, Department of Psychiatry
- Katerina Akabalieva, MD, psychiatrist, Psychiatric Clinic
- Olga Jivanova Beltcheva, PhD, mol. biologist, Molecular Medicine Center
- Mina Ivanova Angelova, PrD student, biologist, Molecular Medicine Center

Organization unit: MU-Sofia, Faculty of Medicine, Department of Psychiatry, Psychiatric Clinic, University Hospital Alexandrovska, Sv.Geogri Sofiiski Str1, Sofia 1431

RESULTS:

We investigated the association between neurocognitive functioning and BDNF gene polymorphisms in 71 patients with Bipolar Affective disorder (BAD) and 63 healthy controls, matched by sex and ethnicity. DNA have been extracted from all subjects after fulfilling inform consent. Following DNA extraction, 3 polymorphisms in the region of BDNF gene - rs6265 (Val66Met), rs12273363 in the conserved region, part of a specific promoter active in the hippocampus, and

rs16917237 in exon–intron boundaries were genotyped using the TaqMan method. Case-control study was performed in a sample of 314 BAD patients, 115 patients with Major Depressive Disorder and 205 matched controls. We tried to replicate our finding in a family-based association sample consisting of 175 families of Bulgarian and Roma origin. Statistical analysis of the data was done using software packages PLINK and SPSS. A correlation between clinical, personality, neurocognitive characteristics and psychosocial functioning of Bulgarian cohort of bipolar patients has been found. For the marker rs16917237, allele, genotype, and haplotypes statistically significant association was found with BAD. This marker is in LD with markers showing association with fluctuation in memory performance in a sex specific manner. The data support the hypothesis for association of polymorphisms in BDNF and BAD. The results are preliminary and a larger sample with neurocognitive data is needed to validate the data.

Scientific presentations and publications:

- Ivanova MA, Christova TD, Asan TS, Djurova NA, Alexiev, Kostov CS, Chorbov VM, Stoyanova VS, Onchev GN, DM, Krastev SK, Vladimirova RG, Kremensky IM, Mitev V, MilanovaVK and Kaneva RP. Evidence of an association between bipolar disorder and rs16917237 in the BDNF gene in a Bulgarian sample. *Psychiatr Genet*. 2012 Dec 30. [Epub ahead of print]. PMID: 23277136

Contract 43/2011 Molecular specific characters of the Familial Amyloid Polyneuropathy in Bulgaria.

Leading scientist: Prof. Ivaylo Ljudmilov Tournev, MD, DSc

Research team:

- Assoc. Prof. Velina Guergeltcheva-Bliznakova, MD, PhD
- Assist. Prof. Stayko Ivanov Sarafov, MD, PhD
- Assist. Prof. Mariana Vasileva Gospodinova, MD, PhD
- Assist. Prof. Emilia Bogilova Bradistilova, MD, gastro-enterologist, Section for diagnosis and consultations, surgery of endoscopy. University Hospital “Alexandrovska”, Sofia,
- Assoc.prof. Albena Parvanova Todorova, PhD, biologist-genetics, Department of medical chemistry and biochemistry. Medical University, Sofia,

Organization unit: MU-Sofia, Faculty of Medicine, Department of Neurology, University Hospital “Alexandrovska”, Clinic of Neurology, ward “B”, 1, “Georgi Sofiiski” Str., Sofia 1431.

RESULTS:

This is the first large clinical and genetic study in the country on Familial Amyloid Polyneuropathy (FAP). More than twenty patients and their families were diagnosed. FAP is the most frequent autosomal dominant axonal neuropathy with late onset and our study identified the most common mutations in Bulgaria and a number of families affected. The cardinal clinical features are a progressive axonal motor and sensory neuropathy, cardiomyopathy, gastro-intestinal disturbances (diarrhea) and orthostatic hypotension. Polyneuropathy and cardiomyopathy are almost invariably present. One third of the patients presented with carpal-tunnel syndrome. Diarrhea is a presenting symptom in one case. The mean disease onset is 50-54 years. The survival varies in a range of several years. The majority of the patients carry the mutation Glu89Gln which has been previously identified

in Italian families. Two geographical endemical regions were represented with two mutations: Glu89Gln for the cities of Kjustendil and Blagoevgrad and Ser77Phe for the region of village Vakarel.

Scientific presentations and publications:

- Sarafov S, Gergelcheva V, Bradistilova E, Kirov A, Todorov T, Mitev V, Tournev I. XII National Congress of Neurology with international participation, 19-21 May 2012, Borovetz, Samokov. Transthyretin Familial Amyloid Polyneuropathy (TTR-FAP) in Bulgaria (preliminary epidemiological, clinical and genetic data). Poster presentation, Journal of congress abstracts.
- National Conference with international participation, 4-5 May 2012, Forum Hotel Central Hotel, Sofia: Care-MND course for diagnosis, therapy and medical care for patients with Progressive Muscular Dystrophy - Duchenne type. Central-Eastern European TTR-FAP Regional Summit, 5 November 2011, Dubrovnik, Hotel Hilton Imperial.
- Central-Eastern European TTR-FAP Regional Summit, 10-11 May 2012, Grand Hotel Sofia.
- Todorova A, Sarafov S, Kirov A, Todorov T, Gospodinova M, Guergelcheva V, Mitev V, Tournev I. Transthyretin-related familial amyloid polyneuropathy in Bulgaria. European Journal of Human Genetics 2012, 20:310-311 – Abstract of European Human Genetics Conference, Nürnberg, Germany, June 23-26, 2012.

Contract 47/2011 analysis of mutations in BRCA1 gene in bulgarian patients with triple negative breast cancer

Leading scientist: Assoc. Prof. Svetlana Lubomirova Christova, MD, PhD

Research team:

- Assist. Prof. Atanaska Mitkova, PhD
- Assoc. Prof. Radka Kaneva, PhD
- Prof. Vanio Mitev, MD, PhD, DSci
- Romyana Dodova - PhD student
- Daniela Dacheva - PhD student
- Assist. Prof. Alexandrina Vlahova, MD
- Assist. Prof. Tihomir Dikov, MD
- Assoc. Prof. Konstanta Timcheva, MD, PhD
- Assist. Prof. Spartak Valev, MD
- Margarita Taushanova-Hadjiva, MD
- Assist. Prof. Nadejda Miteva-Yovcheva
- Irena Bradinova, MD, PhD

Organization unit: MU-Sofia, Faculty of Medicine, Dept. of General and Clinical Pathology, Clinic of General and Clinical Pathology, University Hospital “Alexandrovska”, 2 Zdrave Str., 1431 Sofia

RESULTS:

BRCA-dysfunction is a key mechanism in the development of Triple Negative Breast Cancers (TNBCs) and a base for new targeted therapies. Triple negative tumors in *BRCA1* mutation carriers correlate with early outcome, high malignancy and bad prognosis. Therefore determination of the *BRCA1* mutation status is of great importance for the prognosis and treatment of TNBCs patients. In

the current study we have performed genetic analysis by direct sequencing for the presence of the most frequent *BRCA1* mutations (185delAG и 5283insC) in a group of 51 patients with TNBCs. The pathogenic mutation 5382insC in *BRCA1* exon 20 was observed in 11 (21.56%) of the TNBCs patients. This is a frame shift mutation that preliminary terminates the translation with a stop codon appearance at position 1829. It has been known that 5382insC is spread all over Europe with high prevalence in both Ashkenazi Jews and Slavic populations. Our studies suggest that 5382insC is the most frequent mutation in Bulgarian patients with either familial or triple negative breast cancers. In order to determine its frequency and significance for the Bulgarian population a large associative study of randomly chosen cases and controls is necessary.

Scientific presentations and publications:

- Dodova R, Dacheva D, Vlahova A, Dikov T, Christova S, Valev S, Taushanova M, Timcheva C, Kaneva R, Mitkova A. Mutation Screening of BRCA1 Gene in Bulgarian Breast Cancer Patients. EACR-22 Biennial Congress, Barcelona, Spain, 7-10 July 2012 (poster), European Journal of Cancer. 2012; 48 (Supplement 5): S164.

Contract 36/2011 Genomic profile of patients with idiopathic azoospermia and severe oligoasthenozoospermia

Leading scientist: Assoc. Prof. Dimitrina Kirilova Dimitrova, MD, PhD

Research team:

- Assoc. Prof. Ilija Vatev, MD, PhD
- Prof. Draga Toncheva, MD, DSci
- Assist. Prof. Savina Hadjidekova, MD, PhD
- Assist. Prof. Vera Damyanova, MD
- Associated Prof. Ivanka Dimova, MD, PhD
- Vesela Nikolova, PhD
- Desislava Nesheva, biologist

Organization unit: MU-Sofia, Faculty of Medicine, Department of Biology, 2 Zdrave Str., 1431 Sofia

RESULTS:

Genome disbalances are related to different forms of infertility. Comparative genome hybridization (CGH) combined with microchips is one of the most modern techniques for the examination of variations in the genome, because it allows for parallel evaluation of all chromosomes and has a very high resolution. We analysed the genome disbalances in 8 blood samples of men with an idiopathic oligoasthenozoospermia or azoospermia using CGH and microchips covering the whole genome. We obtained microaberrations among the tested patients, as these 8-chromosome aberrations are the most frequent. In three patients deletion of the region of 8- chromosome- 8p23.1, was detected. Two of them possessed deletion of the same area in the 8 chromosome. The deleted region contains 25 genes. Two of them (SPAG11B and SPAG11A) are associated with stages of spermatogenesis and in particular formation and maturation of the spermatozoa. In addition to the 8chromosome -microaberrations, we discovered a few more affected loci, including - 2p11.2 and 2q37.3 deletions (2 patients), 9p11.2, 6p21.32 deletions (3

patients), 11p15.5-11p15.4 amplification, 12p13.31 deletion (2 patients) 14q11.2 amplification and 15q11.2 amplification. Our results displayed the significance of CGH - microchip analysis as a promising area with clinical application for resolving the problems of the male infertility and still have important annex for selecting the most appropriate methods for the treatment in these patients.

Scientific presentations and publications:

- Damyanova V, Dimova I, Savov A et al. Comprehensive genomic study in patients with idiopathic azoospermia and oligoasthenoteratozoospermia. *Biotechnology & Biotechnological Equipment*. 2012 (in press);
- Damyanova V, Dimitrova DK, Dimova I et al. Genomic and immunological study in patients with idiopathic azoospermia and oligoasthenoteratozoospermia. *Am. J. Reprod. Immunol.*, 2012, 67 (Suppl.1), p. 53.
- Dimitrova DK, Markova M, Damyanova V et al. Frequency, etiopathogenesis and methods for the detection of sperm antibodies in patients included in program for assisted reproduction. The report of the IX National Conference of medical biology, Pleven, 21-23 October, 2011, In: Abstract book, pp 40-42.
- Damyanova V, Dimitrova DK, Dimova I et al. Genomic and immunological study in patients with idiopathic azoospermia and oligoasthenoteratozoospermia. 13-th International Symposium for immunology of reproduction. Varna, Bulgaria, 22-24 June 2012, In: Abstract book, abstract PIII-54,

Contract 34/2011 Evaluation of the status of pathogenicity island (*cagPAI*) and antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* in different geographical areas in Bulgaria

Leading scientist: Prof. Lyudmila Boyanova Georgieva, PhD, DSc

Research team:

- Assist. Prof. Daniel Yordanov
- Assoc. Prof. Romyana Markovska
- Assist. Prof. Galina Gergova

Organization unit: MU-Sofia, Faculty of Medicine, Department of medical microbiology, Zdrave str. 2, 1431 Sofia.

RESULTS:

Aim of the study was to evaluate geographic regions as risk factors for primary *Helicobacter pylori* antibiotic resistance in 588 strains and pathogenicity island *cagPAI* genes in 101 strains. *H. pylori* intact *cagPAI* was found in only 6.9% of the cases and was detected in patients aged >46 years, whereas in younger patients intact *cagPAI* was not found ($p=0.001$). Resistance rates to metronidazole and clarithromycin have increased and that to tetracycline has decreased over years. Clarithromycin resistance was associated with residence place, being 1.7-fold higher in Sofia inhabitants (23.5%) than elsewhere (13.8%) and 4.7-fold higher than that in villages (5.0%). Clarithromycin resistance rate was 2.6-fold lower in Northern (8.2%) than Southern region (21.7%). On multivariate analysis, sex and residence place were independent predictors for metronidazole resistance. Men were at lower risk for metronidazole resistance than women (OR 0.703; 95% CI:0.499-0.990). Importantly, Sofia inhabitants were at higher risk for the resistance than the reminder (OR 1.453; 95% CI: 1.009-2.093). In

conclusion, living in the capital city was associated with a risk for antibiotic resistance in *H. pylori*. For the first time in Bulgaria, the frequency of intact *cagPAI* was assessed and was significantly lower in younger patients with *H. pylori* infection.

Scientific presentations and publications:

- Boyanova L, Ilieva J, Gergova G, Davidkov L, Spassova Z, Kamburov V, Katsarov N, Mitov I. Numerous risk factors for *Helicobacter pylori* antibiotic resistance revealed by extended anamnesis. A Bulgarian study. J Med Microbiol. 2012; 61(Pt 1):85-93. (IF₂₀₁₀-2,380)
- Boyanova L, Ilieva U, Evstatiev I, Davidkov L, Gergova G, Nikolov R, Kambourov V, Katsarov N, Mitov I. *Helicobacter pylori* resistance to clarithromycin in different geographic regions in Bulgaria. Med. Pregled. 2012; XLVIII (3): 46-49.

Contract 51/2011 study of the role of genomic aberrations, deletions and duplications, for the pathology of congenital anomalies of the kidney and urinary tract (CAKUT)

Leading scientist: Assoc. Prof. Anelia Boueva, MD, PhD

Research team:

- Assist. Prof. Olga Beltcheva, PhD
- Assist. Prof. Polina Ivanova Miteva, MD
- Assist. Prof. Svetlana Marinova, MD
- Assist. Prof. Dimitar Rusinov, MD
- Daniela Rosenova Dacheva, PhD student
- Assoc. Prof. Radka Kaneva, PhD
- Prof. Vanio Mitev, PhD, DSci

Organization unit: MU-Sofia, Faculty of Medicine, Dept. of Paediatrics, Specialised Hospital for Active Treatment “Childhood diseases”, Paediatric Nephrology and Dialysis Clinic, bul. „Iv. Geshov”11, Sofia

RESULTS:

The present study is a continuation of the work carried out by a research team from the Child Nephrology and Dialysis Clinic and the Molecular Medicine Center in MU-Sofia, which aims to elucidate the genetic basis of the congenital anomalies of the kidney and urinary tract (CAKUT). Our goal was to extend our knowledge for the role of large deletions and/or duplications in the HNF1 β gene for the etiology of this high socially significant group of disorders. Following diagnosis and phenotypic characterization, 10 patients from 7 families were subjected to screening for mutations encompassing whole exons using multiplex ligation dependent probe amplification analysis (MLPA). For one family, where the affected child has died shortly after birth, we attempted to determine the mutation carrier status of the parents. We did not find deletions or duplications in HNF1 β in any of the affected patients. As a result of the present study, the genetic status of the affected members of 7 families for the most common CAKUT mutations was determined. In addition, we expanded the cohort of patients suitable for further studies of genes with possible role for the pathological changes in the structure and function of the kidneys and urinary tract.

Scientific presentations and publications:

- Boueva A, Beltcheva O, Miteva P, Penchev V, Marinova S, Kaneva R, Mitev V. Genetics of kidney anomalies, Uronet, 1, 15-23, 2012

Contract 33/2011 Molecular genetic investigation and epidemiology typing among resistant toward cephalosporin third generation clinically significant *Enterobacter spp.* and *Serratia spp.*

Leading scientist: Prof. Ivan Gergov Mitov. MD, PhD, DSci

Research team:

- Assist. Prof. Romyana Markovska, MD, PhD
- Assist. Prof. Raina Gergova, MD, PhD
- Dobrinka Ivanova, MD
- Assoc. Prof. Kalinka Bojkova, MD, PhD, MU-Varna
- Assist. Prof. Temenuga Stoeva, MD, PhD

Organization unit: MU-Sofia, Faculty of Medicine, Dept. of Medical Microbiology, 2 Zdrave Str., 1431 Sofia

RESULTS:

From 42 isolates *Enterobacter spp.* and *Serratia marcescens*, confirmed ESBL producers, 37 strains (88%), expressed CTX-M enzymes. Predominant ESBL type among *E. aerogenes* and *S. marcescens* isolates was CTX-M-3 (100% and 94%). The strains *Enterobacter cloacae* produced CTX-M-3 enzymes (in 30%) and in less extend SHV-12 (25%), and 5 strains carried combination of two ESBL. The strains *E. aerogenes* have belonged mostly to one clone, as well as *Serratia marcescens*. Among *E. cloacae* isolates we observed 6 ERIC types with different members (from 6 to 1). Among all investigated strains *bla*_{CTX-M-3} have successful conjugation transfer with resistance determinants towards tobramycin, gentamicin, amikacin and/or co-trimoxazole. They have shown similar *PstI* restriction profile. The results showed, that among strains *E. aerogenes* u *S. marcescens* distribution of *bla*_{CTX-M-3} due to dissemination of particularly one clone and to wide plasmid transfer. Among *E. cloacae* distribution of *bla*_{CTX-M-15} could not be associate with specific plasmid type or clones. We could not detect carbapenem resistant strains.

Scientific presentations and publications:

- Markovska R, Stoeva T, Bojkova K, Bojkova M, Mitov I. Dissemination of CTX-M-3 Extended Spectrum Beta-Lactamases among *Enterobacter spp* and *Serratia marcescens* strains in Varna. 10th National congress Clinical microbiology and Infectious diseases. Bilgarian Association of Microbiologists Plovdiv, 26-28.04.2012 r. p 40

Contract 35/2011 microbiological and molecular-genetical surveillance of *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* strains isolated from children with acute otitis media before routine immunization of children in Bulgaria: serotype, antimicrobial susceptibility and mechanisms of resistance

Leading scientist: Assoc. Prof. Lena Petrova Setchanova, MD, PhD

Research team:

- Assist. Prof. Tomyslav Kostyanov, MD
- Svetlana Atanasova, biologist

Organization unit: MU-Sofia, Faculty of Medicine, Department of Medical Microbiology, Zdrave 2 str, 1431-Sofia, e-mail: lenasetchanova@hotmail.com

RESULTS:

The most frequently isolated pathogens from children with acute otitis media (AOM) were *S. pneumoniae* (47.6%), followed by *H. influenzae* (27.6%), altogether account of 75.2%. The most commonly encountered serotypes among pneumococcal isolates were 19F, 6B, 19A, 14, 23F and 9V. The vaccine coverage by the PCV7, PCV10 and PCV13 for 123 children with pneumococcal AOM was 62.2 %, 64.9% and 79.7%, respectively. The most active antibiotics for pneumococci were levofloxacin (100%), ceftriaxone (92.7%), and amoxicillin/amoxicillin-clavulanate (88.6%). The rate of macrolide resistance in *S. pneumoniae* ear fluid specimens has been raised to 54% in the last five years (2006-2010). The most prevalent macrolide resistance genotype (ERSP) was *erm*(B) gene (55%), followed by *mef*(E) gene (25%). During the period 2006-2010, 20% of ERSP had dual mechanisms of both the *erm*(B) and *mef*(E) genes. The predominant serotypes among *erm*(B) genotype were 6B, 19F and 19A, and strains harboring *mef*(E) gene were predominantly serotype 14. PCR serotyping of 36 isolates *H. influenzae* obtained from ear fluid specimens showed that the predominating isolates were nontypable (NTHi): n=35, 97.2%, and one was serotype a (2.8%). Ear fluids *H. influenzae* isolates were 100 % susceptible to ceftriaxone and levofloxacin, but nonsusceptibility rate to amoxicillin/ampicillin was 22.2%. We classified *H. influenzae* strains in four main classes according to their MIC to ampicillin, β -lactamase production, and the presence of mutations in *ftsI* gene with amino acid substitutions in PBP 3. BLNAS were 28 isolates (77.8%), four were BLPAR (11.1%), three strains were BLNAR (8.3%), and one isolate (2.8%) was BLPACR with dual mechanisms. Among BLNAR and BLPACR the most isolates (81.0%) belonged to group II with the most common substitution Asn526 to Lys. The empirical treatment of AOM should be start with amoxicillin (for penicillin G-susceptible *S. pneumoniae* and ampicillin-susceptible *H. influenzae* isolates). Amoxicillin-clavulanate was recommended for BLPAR *H. influenzae* isolates, and ceftriaxone for pneumococci with penicillin G MIC $\leq 4 \mu\text{g/ml}$, and for all BLNAR и BLPACR strains *H. influenzae*.

Scientific presentations and publications:

- Nashev D, Velinov T, Kuzmanov A, Setchanova L. et al. Serotype Distribution and Antibiotic Susceptibility of *S. pneumoniae* Causing Invasive Infections and Acute Otitis Media in Bulgaria before Introduction of Pneumococcal Conjugate Vaccine. Probl. Inf. Parasit. Dis. 2010; 38(2):5-8.
- Nashev D, Velinov T, Kuzmanov A, Setchanova L. et al. Study of Bacterial Etiology of Acute Otitis Media in Bulgaria before Introduction of Pneumococcal Conjugate Vaccine. Probl. Inf. Parasit. Dis. 2010; 38(2):9-11.
- Setchanova L. Serotypes and resistance to antibiotics in *Streptococcus pneumoniae*: Current achievement and the possibility for vaccination. Medinfo. 2011, XI (12): 18-22.
- Kostyanov TS, Setchanova LP. Virulence Factors and Mechanisms of Antibiotic Resistance of *Haemophilus influenzae*. Folia Medica. 2012; 54(1):19-23.
- Setchanova L. *Streptococcus pneumoniae* in Bulgaria: Serotypes, impact of vaccines, and antimicrobial resistance. The 4th Pneumo Surveillance Workshop, 7th-8th April 2011, Warsaw, Poland. p 25-26.

- Kostyanev T, L. Setchanova and I. Mitov. Molecular-genetics surveillance of ampicillin-resistant *Haemophilus influenzae* strains. X National Congress of clinical microbiology and infections of Bulgarian association of Microbiologists. Plovdiv, April 26-28, 2012, Abstract book: p 39.
- Kostyanev T, L. Setchanova, R. Markovska and G. Miloshev. Genotypic and phenotypic characterization of ampicillin-resistant *Haemophilus influenzae* strains isolated from children in Bulgaria. 30 the Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases (ESPID), Thessaloniki, Greece, May 08-12, 2012; <http://www.kenes.com/espид2012/abstracts/pdf/76.pdf>

Contract 2./2011 Margin quality and mikroleakage comparative in vitro study of Class II restorations, made of low shrinkage resin-composites with modified organic matrix

Leading scientist: doc.dr.Radosveta Ivanova Vasileva, PhD

Research team:

- Sevda Yantcheva, MD

Organization unit: MU-Sofia, Faculty of Dental Medicine, Medical University-Sofia 1G.Sofijski Str., 1431 Sofia

RESULTS:

Resin-based composites have improved greatly for restoring posterior teeth. Microleakage, secondary caries, cuspal cracks, post-operative sensitivity, development of pulpal pathology still exist as problems because of volumetric shrinkage. Margin quality and microleakage analysis of 80 Class II restorations placed in extracted human molars will be compared using 5 different composite materials (16 preparations for each material): 1.high filled packable resin composite 2.nano-composite 3.silorane-based composite 4.and 5.microhybrid composites with high-molecule methacrylate matrix. One half of the restored teeth will be analyze (SEM; due penetration) 24 h. after thermal cycling, second half will be analyzed (SEM and due penetration) after 6 mounds of aging.

SEM analysis: For SEM investigation, consecutive fields along the margin were examined on magnification x25 and x250(JEOL JSM-5510). The margin was examined, and within each field the percentage of marginal quality was assessed as 1.excellent margin; 2. underfilled margin; 3.overfilled margin; 4. marginal fissure.The assessment of the fields was recorded as a percentages of the margin and grouped according to the regions examined,namely gingival,linguoproximal and buccoproximal

Due penetration analysis: Teeth were sectioned longitudinally across the restoration on 1mm slabs. The samples were examined under stereomicroscope under magnification x40 (Leica MZ6) and scored as follows: 0.no evidence for due penetration 1. Due penetration 1/3 on the gingival wall 2. Due penetration 1/2 on the gingival wall 3. Due penetration more than 1/2 on the gingival wall 4. Due penetration on the gingival wall, into axial wall toward the pulp. Results were scored by one way ANOVA. Filtek P60 - high filled packable resin composite demonstrates the worst results, according to excellent marginal quality, compared to the other groups of materials. According to marginal quality Filtek Ultimate nano-composite with conventional dimethacrylate matrix, demonstrates scores similar to results of low shrinkage resin-composites with modified organic matrix . Microleakage was obtained for all resine-based restorations. No microleakage was observed for 50% of Silorane-based composite restorations.

Scientific presentations and publications:

- Yantcheva S. "Silorane-based composite resin – composition, properties and analysis of the latest peer-reviewed reports" Dental medicine; 2012; 94-1;53-59
- Yantcheva S, Vasileva R. Review of the methods, means and new approaches in technological development of resin composites for posterior teeth, for reduction of polymerization shrinkage Problems of Dental Medicine 2012
- Yantcheva S, Vasileva R. Margin quality and mikroleakage comparative in vitro study of Class II restorations, made of low shrinkage silorane resin-composite and high filled packable resin composite. 12-th Scientific Congress of BDA 14-16 jun 2012; Burgas; poster № 43.

Contract 13/2011 Stereochemical analysis and stability of biological active enantiomers of Citalopram

Leading scientist: Assoc. Prof. Ivanka Petkova Pencheva, PhD

Research team:

- Assoc. Prof. Danka Obreshkova, PhD
- Assist. Prof. Manoela Manova, PhD
- Assist. Prof. Lily Peikova, PhD
- Branimir Zlatkov, student

Organization unit: MU-Sofia, Faculty of Pharmacy, Department of Pharmaceutical Chemistry, 2 Dunav str., 1000 Sofia

RESULTS:

Analytical tests for identification, purity and assay of active molecule citalopram – racemic mixture and enantiomer in substance as well as in drug preparations were developed. The methods were optimized on the base of validation procedures in accordance with European Pharmacopoeia, EMA and ICH. Tests are HPLC with using of chiral chromatography column and they are distinguished with excellent reproducibility, accuracy, high sensitivity and stereo selectivity Using developed methods the kinetic profile of chemical stability of citalopram in biological media and ratio of enantiomers were determined depending on kind of solvent mixture, pH and time. Stereo selective HPLC methods are useful for analytical and toxicological practice and for regulatory institutions for quality control of novel generic drugs. Chiral HPLC method for analysis of racemic mixture citalopram gives also possibilities for answering of very debatable in the area of the patent justice and intellectual property questions about the ingenious of chiral molecule and chances for manifestation of its properties.

Scientific presentations and publications:

- Peikova L, Pencheva I, Draganov G. HPLC study of chemical stability of Citalopram and Venlafaxine - full text CD, 15th Pan-Hellenic Pharmaceutical Congress, Athens, Greece, May 2011.
- Peikova L, Pencheva I, Manova M, Petrova G. HPLC study of binary and triple mixtures containing Venlafaxine, Citalopram and Sibutramine, Farmacia, 2011; LVIII (1-4): 45-49.
- Peykova L, Manova M, Pencheva I, Petrova G. Chirality as patent protection policy – an example with citalopram, J. Biotechnology & Biotechnol.Eq, 2012; 26 (3): 1-4. (IF 0.501).

- Manova M, Peikova L, Pencheva I, Petrova G. Method of patent study at drug products. Summary from oral presentations from National conference of UIIS AB, 2011, 123-130.
- Pencheva I, Peykova L, Obreshkova D. Analytical study of some antidepressants from the group of SSRIs and SNRIs – Venlafaxine, Citalopram and Sibutramine. Fifth national pharmaceutical congress with international participation, Hysarya, Bulgaria, 1 – 3 April 2011; Abstract CH – P13 in Pharmacia; LVIII, Supplement, 25 – 26.
- Zlatkov B. Stereo selective HPLC analysis of biological active enantiomers of Citalopram, Student Scientific Session, 17 December 2011 г., oral presentation.
- Peikova, L., Patent study and analytical characterization of sibutramine, venlafaxine and citalopram, PhD thesis, Sofia, 2012.

Contract 14/2011 Synthesis, Characterization and pharmacotoxicological investigation of polysubstituted imidazole derivatives

Leading scientist: Prof. Alexander Borisov Zlatkov, MPharm, PhD

Research team:

- Asst. Prof. Boika Tsvetkova, MPharm, PhD
- Assoc. Prof. Irina Nikolova, MD, PhD
- Assoc. Prof. Georgi Momekov, MPharm, PhD
- Assist. Prof. Georgi Draganov, MPharm,
- Ivanka Abadzieva, chemists
- Stefka Achkova Pankova, student

Organization unit: MU-Sofia, Faculty of Pharmacy, Dept. of of Pharmaceutical chemistry, Department of Pharmacology, Pharmacotherapy and Toxicology, 2 Dunav Str., 1000 Sofia.

RESULTS:

Using alkaline hydrolysis of methylxanthines theophylline (1), caffeine (2) and ethophylline (7) three 1-(un)substituted N-methyl-4-(methylamino)-1H-imidazole-5-carboxamides (5a,b and 8) were synthesized. The hydrolytic process was carried out at mild conditions without heating. Based on IR structural analysis it was clearly established that under these reaction conditions the xanthine ring was cleaved at position 1,2 to form the corresponding derivatives. In order to estimate the drug-likeness of compounds 5a,b and 8, a theoretical calculation of some molecular descriptors was made. The obtained values were compared to these of the starting biologically active xanthines 1, 2 and 7. The results indicate that a good oral bioavailability manifestation may be expected. The possible pharmacological effects and clarification of their potential as prodrugs will be studied in another research. Four new N-substituted 8-aminocaffeine derivatives with fragments of 4-ureido-2,5-2,5-dioxoimidazole (allantoine) and 2,3-dihydro-3-oxobenzisozulphonazole (saccharin) in the side chain were synthesized. The structures were characterised by FTIR and NMR spectrometry and results were consistent with the assigned structures. Using the spectral data it was clearly demonstrated that 2,5-dioxo-4-ureidoimidazolidine moiety was bound to the alkyl side chain at position 1, and not at position 3. Studied compounds showed a marked, concentration dependent antiproliferative activity, when at the highest concentrations used they led to complete elimination of the malignant cell population, which demonstrates cytotoxic activity.

Scientific presentations and publications:

- Zlatkov AI, Tsvetkova B, Andonova L, Peikov PI. Synthesis, structural analysis and drug-likeness estimation of some imidazole derivatives. *Фармация*, 2011; 58 (1-4): 83-90.
- Zlatkov AI, Tsvetkova B, Andonova L, Peikov PI. Synthesis, structural analysis and drug-likeness estimation of some imidazole derivatives. Vth National Pharmaceutical Congress with International Participation, 01 – 03 april 2011, Hisarya, Bulgaria
- Zlatkov AI, Peikov PI. Synthesis and investigations of some 8-substituted derivatives of 1,3,7-trimethylxanthine. 5th Congress of Pharmacy of Macedonia, 21 – 25 september 2011, Ohrid, Macedonia.

Contract 16/2011 Analytical study of quality parameters of drug products and food additives, applied for reduction of body weight

Leading scientist: Prof. Danka Petrova Obreshkova, MPharm, PhD

Research team:

- Assoc. Prof. Ivanka Pencheva, PhD
- Assoc. Prof. Asena Stoimenova, PhD
- Assist. Prof. Georgi Draganov
- Assist. Prof. Lily Peikova, PhD
- Stefka Pankova, student
- Ivan Iordanov, student

Organization unit: MU-Sofia, Faculty of Pharmacy, Dept. of Pharmaceutical Chemistry, 2 Dunav Str., 1000 Sofia

RESULTS:

A new analytical methods for analysis of active components (Sibutramine, Citalopram), in drug products and unregulated included in food supplements is studied. This is a benefit in quality control of food supplements, applied for weight reduction (Sibutramine – an inhibitor of the re – uptake of noradrenaline, serotonin and dopamine). The thin layer chromatography densitometric analytical behaviour of some centrally active serotonin re – uptake inhibitors is investigated. The method is validated for linearity, specificity and accuracy. The application of some products for weight reduction, included in fixed – dose combinations for treatment of diabetes type 2 is studied. The position on bulgarian marked of food CLA – containing food supplements for weight reduction is investigated.

Scientific presentations and publications:

- Obreshkova DP, Peikova LP. Simultaneous thin – layer chromatography – densitometric analysis of Sibutramine and Citalopram. *Folia medica* 2011, 53(3),65-7.
- Stoimenova A, Peykova L, Kostova M et al. CLA – containing food supplements on bulgarian market. 5th Congress of Pharmacy of Macedonia with international participation. Science and practice for health benefit. Ohrid, R Macedonia, 21 – 25 September 2011, Ohrid.
- Obreshkova D, Stoimenova A, Pencheva I et al. Weight – reduction effect of fixed – dose combinations for treatment of type 2 diabetes. The 4th International Conference on Fixed Combination in the Treatment of Hypertension, Dyslipidemia and Diabetes Mellitus, Paris, France, 4 – 11 December 2011, Paris, P15, p.114.

Contract 10/2011 Synthesis, spectroscopic characterization and investigation of cytotoxicity *in vitro* of new platinum and palladium complexes with hydantoin derivatives**Leading scientist:** Prof. Darvin Slavchev Ivanov, PhD**Research team:**

- Assoc. Prof. Adriana Bakalova, PhD
- Assoc. Prof. Rossen Buyukliev, PhD
- Assoc. Prof. Spiro Konstantinov, MD, PhD
- Assoc. Prof. Georgi Momekov, PhD
- Zvetelina Ivanova, student

Organization unit: MU-Sofia, Faculty of Pharmacy, Dept. of Chemistry, 2 Dunav Str., 1000 Sofia**RESULTS:**

Some new Pd(II) complex with 3-amino-5-methyl-5-(4-pyridyl)hydantoin and chemical formula $\text{cis-}[\text{Pd}(\text{AMPH})_2\text{Cl}_4]$, Pt(II) complex with 3-amino-5-benzylhydantoin and chemical formula $\text{cis-}[\text{Pt}(\text{C}_{11}\text{N}_3\text{H}_{13}\text{O}_2)_2\text{Cl}_2]$, Pt(II) complexes with 3-amino-5-methyl-5-benzylhydantoin and 3-amino- α -tetralonspiro-5'-hydantoin with general formula $\text{cis-}[\text{Pt}(\text{NH}_3)\text{LCl}_2]$, where L is the corresponding organic ligand, were obtained. All new complex compounds were synthesized according to well known methods, which are modified for the specific metal complexes. Classical and contemporary physicochemical methods of analysis were used to characterize like elemental analysis, IR, ^1H , ^{13}C NMR spectroscopy etc. The results show the chemical formulae of the complexes, the coordination mode of the ligands with the metal ions and probably schematic formulae of the new obtained complex compounds. All Pd(IV) and Pt(II) complexes were investigated for cytotoxic activity *in vitro* on four tumour cell lines - SKW-3, HL-60, LAMA-84 и EJ. Preliminary screening shows, that all complex compounds exhibit concentration-dependent antiproliferative activity.

Scientific presentations and publications:

- Bakalova AG et al. Synthesis and Cytotoxic Activity of Platinum and Palladium Complexes with 3-amino derivatives of some 5,5-disubstituted hydantoins. (unpublished results).
- Ivanova Zv, Buyukliev R, Momekov G et al. Synthesis, physicochemical and comparative pharmacological investigation of new platinum and palladium complexes. National Conference for Teachers and Students on theme „Health care – traditions and perspectives” - lecture. Sofia. March of 29-30. 2012. Special Jury evaluated the presentation and award the student with diploma.

Contract 3/2011 Examination of *in vitro* cultures from Bulgarian endemic plant species *Linum bulgaricum* for production of podophyllotoxin**Leading scientist:** Prof. Iliana Ilieva Ionkova, DSci**Research team:**

- Tzaneta Djanfesova, biologist
- Assist. Prof. Stefan Ninov
- Emilia Kirilova

- Jancho Zarev, student
- Hristo Nikolaev Vassilev, student

Organization unit: MU-Sofia, Faculty of Pharmacy, 2 Dunav Str, 1000 Sofia

RESULTS:

As part of our ongoing program on the investigation of lignans in Bulgarian *Linum* species, extracts of different in vitro cultures of *Linum bulgaricum* – an endemic Bulgarian species, were examined. The main lignan was podophyllotoxin (PTOX) accompanied by 6-methoxypodophyllotoxin (6MPTOX), 4'-Demethyl-6- methoxypodophyllotoxin, □-peltatin, □-peltatin, 4'-demethylpodophyllotoxin и 5'-demetoxy-6- methoxypodophyllotoxin. Since PTOX is the preferred precursor for the semi-synthesis of anti-cancer drugs like etoposide and etopophos®, the accumulation of predominantly PTOX in this subspecies is especially interesting. We have established several callus and suspension and hairy roots cultures from single sterile seedlings and checked for the occurrence of lignans. These lines were used to examine cell growth and production of lignans during a culture period. PTOX was identified in the cultures. The compounds, identified for the first time from the in vitro cultures of this plant species were identified by HPLC, UV and LC-MS.

Scientific presentations and publications:

- Ionkova I, Sasheva P, Ionkov T, Milanova D. Improving Bioreactor based production of rare anticancer lignans, Proceeding of ICP 2012, Florence, Italy, 2012
- Ionkova I, Sasheva P, Ionkov T, Milanova D. Improving Bioreactor based production of rare anticancer lignans, ICP 2012, Florence, Italy, 2012 - poster

Contract 9/2011 Saponins of *Chenopodium foliosum* Asch. (Chenopodiaceae) –isolation, identification and pharmacological characterization

Leading scientist: Prof. Stefan Nikolov, PhD, DSci

Research team:

- Assoc. Prof. Paraskev Nedialkov, PhD
- Assoc. Prof. Georgi Momekov, PhD
- Assist. Prof. Zlatina Kokanova-Nedialkova

Organization unit: MU-Sofia, Faculty of Pharmacy, Department of Pharmacognosy, Dunav st 2, 1000, Sofia.

RESULTS:

Two new glycosides of 30-normedicagenic acid, namely 3-O-[β-glucuronopyranosyl methyl ester]-2β,3β-dihydroxy-30-noroleane-12,20(29)-diene-23,28-dioic acid 28-O-β-glucopyranosyl ester (Chfs-04) and 3-O-β-glucopyranosyl-2β,3β-dihydroxy-30-noroleane-12,20(29)-diene-23,28-dioic acid (Chfs-03) together with the known 3-O-β-glucopyranosyl-2β,3β-dihydroxy-30-noroleane-12,20(29)-diene-23,28-dioic acid 28-O-β-glucopyranosyl ester (Chfs-01) and 3-O-β-glucuronopyranosyl-2β,3β-dihydroxy-30-noroleane-12,20(29)-diene-23,28-dioic acid 28-O-β-d-glucopyranosyl ester (Chfs-02) were isolated from the aerial parts of *Chenopodium foliosum* Asch. The structures of the compounds were determined by means of spectroscopic methods (1D and 2D NMR, UV, IR, and HRMS-ESI). The compounds were tested for cytotoxicity on three leukemic cell lines (BV-173, SKW-3, HL-60). The isolated saponins were no cytotoxic, except compound Chfs-04. In addition, the ability of

saponins to modulate the interleukin-2 production in PHA/PMA stimulated Jurkat E6-1 cells was investigated as well. The isolated saponins stimulate the production of IL-2, which plays an important role in the immune system and stimulate both the innate and acquired immune response.

Scientific presentations and publications:

- Kokanova-Nedialkova Z, Nedialkov P, Nikolov S *et al.* Flavonol glycosides and a saponin from *Chenopodium foliosum* Asch. 59th International Congress and Annual Meeting of the Society for Medicinal Plant and Natural Product Research. Antalya, Turkey, 4-9 September, *Planta Medica* 1351 p.
- Nedialkov PT, Kokanova-Nedialkova Z, Bücherl D, Momekov G, Heilmann J, Nikolov S. 30-Normedicagenic acid glycosides from *Chenopodium foliosum*. *Natural Product Communications*.

Contract 32/2011 Investigation of the traditional use of medicinal plants in different regions of Bulgaria. Ethnobotany data collecting. Data collecting using new e-tools

Leading scientist: Assoc Prof. Ekaterina Krusteva Kozuharova, PhD

Research team:

- Asist. Prof. Niko Benbassat, PhD
- Viktoria Vladimirova, biologist
- Dimitar Malchev, student
- Nadezhda Tzenova, student
- Mariela Tzvetkova, student
- Desiislava Damjanova, student

Organization unit: MU-Sofia, Faculty of Pharmacy, Department of Pharmacognosy and Botany, Dunav 2 Str., Sofia 1000, , ina_kozuharova@yahoo.co.uk

RESULTS:

In the contemporary reality of globalization and urbanization in Bulgaria, traditional empiric ethnobotanical knowledge is disappearing. The aim of our study was to check the attitude of a random sample of people to the herbs and the traditional way of healing: 1) to find out what herbs were most popular among the population of Bulgaria; 2) what was most popular application; 3) to test how negative or positive attitude to the traditional use of medicinal plants was related to age and gender of people. Totally 77 plant species (including the ones in the formula combinations) were mentioned during the study. They belong to 38 families. The most important families were Lamiaceae, Rosaceae, Asteraceae and most popular plants as “Granny’s cure” were *Hypericum perforatum*., *Cotinus coggigria*, *Plantago major*, *Sempervivum* sp. div., *Calendula officinalis*, *Melissa officinalis*, *Allium sativum*, *Aesculus hippocastanum*, *Matricaria chamomilla* and *Cornus mass.* Most herbs are used to treat disorders of CNS, bones, skin, gastro-intestinal and respiratory system. Also we present data for the remedial properties of plants which are usually recognized as medicinal herbs, but whose properties have been hitherto unknown, or which have not been documented in the literature. Comparative analysis of relevant studies is done.

Scientific presentations and publications:

- Kozuharova E, Benbassat N, Napier J. New records of the remedial properties of vascular plants, some traditionally accepted as medicinal plants and some less familiar to ethnobotanists. *Phytologia Balcanica* 2012;18(3):323 – 332
- Kozuharova E, Lebanova H, Getov I, Benbassat N, Napier J. Descriptive study of contemporary status of the traditional knowledge on medicinal plants in Bulgaria *African Journal of Pharmacy and Pharmacology* 2013;7(5),185-198
- Tzenova N, Tzvetkova M, Malchev D. Damjanova D. Kozuharova E., Benbassat N. 2011 Investigation of the traditional use of medicinal plants in different regions of Bulgaria. *Ethnobotany data collecting. Data collecting using new e-tools. Students Scientific Session.* 17 December 2011, Sofia, oral presentation
- Kozuharova E, Benbassat N. Some data for remedial properties of plants which are new or as yet not documented in the literature for generally acknowledged medicinal plants." 13th International Congress of the Society for Ethnopharmacology which will take place from 2 - 6 September, 2012 at the University of Graz, Austria, poster

Contract 28/2011 Technological and biopharmaceutical characterization of poly(n-isopropylacrylamide)- poly(ethylene oxide) nanoparticles loaded with paclitaxel

Leading scientist: Assoc. Prof. Stefka Nikolova Titeva, PhD

Research team:

- Assist. Prof. Victoria Michailova, PhD
- Eng. Maritsa Radulova, chemist
- Assoc. Prof. Spiro Konstantinov, MD, PhD
- Deyan Yosifov PhD student
- Prof. Ivan Nishkov, PhD, University of Mining and Geology "Sv. Ivan Rilski"
- Assist. Prof. Irena Grigorova, PhD, University of Mining and Geology "Sv. Ivan Rilski"

Organization unit: MU-Sofia, Faculty of Pharmacy, Dept. of Pharmaceutical Technology

RESULTS:

Thermo-sensitive PNIPAM-*g*-PEO vesicular nanoparticles were prepared composed of inner PNIPAM hydrophobic wall and outer PEO hydrophilic shell. PNIPAM-*g*-PEO polymersomes were loaded with paclitaxel (PTX) at room temperature using ethanol as an organic solvent. Rheological behaviour of the copolymer aqueous solutions were evaluated depending on the temperature and liquid phase composition and optimal experimental conditions were determined for encapsulation of the anticancer drug. The visco-elastic properties of the copolymer were strongly changed with the increase in the ethanol volume fraction as a result of morphological transition. The presence of paclitaxel strengthened the nanoparticles structure and promoted the polymer association into vesicular self-assemblies as this was confirmed by TEM and AFM microscopic studies. PTX-loaded PNIPAM-*g*-PEO nanoparticles possessed small particle size, low polydispersity and very high drug loading content and encapsulation efficiency. These characteristics were significantly influenced by the ethanol-to-water proportion ratio and the organic solvent injection rate. The mechanism and kinetics of paclitaxel release from PNIPAM-*g*-PEO polymersomes were studied by using numerical modeling. The velocity of paclitaxel release depended on the percentage content of ethanol and the temperature of the liquid

phase and was controlled by the intensity and strength of the interactions between the drug and copolymer. The structure and diffusion properties of the polymersomes have less influence on the kinetics of release of paclitaxel.

Scientific presentations and publications: Not included

Contract 6/2011 Study on effects of saponarin isolated from *Gypsophila trichotoma* Wend, alone and in models of hepatotoxicity *in vitro* / *in vivo* in the rat

Leading scientist: Prof. Mitka Konstantinova Mitcheva, MD, PhD

Research team:

- Assist. Prof. Vessela Vitcheva, PhD
- Assist. Prof. Rumiana Simeonova, PhD
- Assist. Prof. Magdalena Kondeva, PhD
- Assoc. Prof. Ilina Krasteva, PhD
- Prof. Stefan Nikolov

Organization unit: MU-Sofia, Faculty of Pharmacy, Department of Pharmacology, Pharmacotherapy and Toxicology, 2 Dunav Str. 1000 Sofia

RESULTS:

The effects of saponarin, isolated from *Gypsophila trichotoma* Wend, were investigated using different models of hepatotoxicity *in vitro*/ *in vivo*. The effects of saponarin were compared with reference substance silymarin. Our results showed that saponarin administered alone, had cytotoxic effect, similar to silymarin. This was probably related to their own biotransformation, confirmed for silymarin in other literature data. The results obtained from the *in vivo* studies on the level of cytochrome P450 and the activities of isoenzymes CYP2E1 and CYP3A4, confirmed our assumption that individual flavonoids silymarin and saponarin undergo their own biotransformation. In terms of induced hepatotoxicity they interact with toxic agents on metabolic level which may be part of their protection on the hepatic level. However saponarin increased significantly the activity of GST, an enzyme which was involved in antioxidant defense by catalyzing the binding of toxic metabolites with GSH. Unlike saponarin, silymarin exerts its antioxidant protection by interfering with the synthesis of GSH, which we proved in our experiments, which is part of the overall mechanism of its antioxidant defense and protection. In terms of induced hepatotoxicity saponarin showed cytoprotective and antioxidant effects both *in vitro* and *in vivo* studies.

Scientific presentations and publications:

- Vitcheva V, Simeonova R, Krasteva I, Yotova M, Nikolov S, Mitcheva M. Hepatoprotective effects of saponarin, isolated from *Gypsophila trichotoma* Wend. on cocaine-induced oxidative stress in rats. Redox Rep. 2011;16(2):56-61. IF=1,514 (2010)

Contract 21/2011 Cognitive impairments and biochemical correlations in the hippocampi of rats with experimental aggression. Protective effect mechanisms of newly-synthesized amino acids

Leading scientist: Assoc.Prof. Nina Yuriyeva Belova, MD, PhD

Research team:

- Assoc.Prof. Lyubka Tancheva, PhD, Institute of Neurobiology, BAS
- Assist. Prof. Eleonora Encheva, MD,
- Miroslav Novoselski, student
- Radoslav Klisurov, student

Organization unit: MU-Sofia, Faculty of Medicine, Dept. of Physiology, 2 Zdrave Str., 1431 Sofia

RESULTS:

Certain effects of two newly synthesized peptidomimetics (containing L-valine and nicotinamide/isonicotinamide residues) - M6 and P6 - were studied on a model of aggression in Wistar rats after 6 weeks of social isolation. Their influence on the changed cognitive functions was studied with the Hole board test (for exploratory behavior) and Step-through test on the 7th & on the 30th day (for short-term & long-term memory). Radiolabeling method demonstrated that M6 and P6 modulated hippocampal serotonin (5-HT) release in aggressive rats differently. They also modulated memory functions (exploratory behavior and memory) and 5-HT release in hippocampi of grouped and socially isolated rats. The results have shown that the peptidomimetics M6 and P6 can modulate memory functions in aggressive animals, while M6 influenced also the levels of 5-HT, since it significantly increased 5-HT release. The two compounds reliably decreased 5-HT uptake and were effective modulators of the 5-HT metabolism. Their administration led to increased levels of 5-HT in treated aggressive animals compared to aggressive and grouped controls. On the basis of data received and in view of their intrinsic peptidomimetic nature, we assume that the observed effects may be due to affinity of the compounds towards 5-HT receptors in the hippocampus.

Scientific presentations and publications:

- Tancheva L, Encheva E, Alova L, Belova N, Klisurov R, Novoselski M, Petkov V, Tsekova D. Effects of newly synthesized peptide mimetics on exploratory behaviour, memory and serotonin release in hippocampus of rats with social isolation syndrome. *Compt. Rend. Acad. Bulg. Sci.* 2012
- Танчева Л, Енчева Е, Новоселски М, Клисуров Р, Цекова Д. Експериментална агресия у социално изолирани гризачи и възможности за фармакологична модулация - Доклад пред Научен Форум на СУБ в България - представен пред секция „Медицински Науки” - 25 април 2012, София
- Tancheva L, Encheva E, Klissurov R, Novoselski M, Tsekova D, Belova N. Pharmacological modulation of aggressive behavior in rats with new peptidomimetics. abstract European Student Conference, Berlin, Sept. 2012

Contract 29/2011 Ex vivo/in vitro models of visceral pain (dismenorrhea and urogenital pain syndrome): mechanisms and pharmacological actions

Leading scientist: Prof. Mila Vassileva Vlaskovska, MD, PhD, DSci

Research team:

- Prof. Lubomir Kazakov, MD, PhD, Bulgarian Academy of Sciences
- Assoc. Prof. Slavina Surcheva, MD, PhD
- Anna Tsakova, PhD student
- Kiril Surchev – student

- Mariya Ratkova – student

Organization unit: MU-Sofia, Faculty of Medicine, Dept. of Pharmacology and toxicology, 2 Zdrave Str., 1431 Sofia

RESULTS:

Pelvic pain is a complex painful sensation and spasm /distension/ inflammation in hollow organs. Although patients seek medical care the mechanisms still remain unclear. Data reveal major role of P2X3-purinoceptors in the mechanism of distension/contraction induced pain from hollow organs. The role of gonadal hormones and prostaglandins in sensory function in women with urogenital pain has been reported. Metamizol is known as an effective analgesic drug with peripheral (COX inhibition) and central (increased β -Endorphin release) effects. The aim was to study *ex vivo/in vitro* Metamizol effects on (i) Spontaneous and electrically evoked uterine horn contractions in rats, (ii) PGF_{2 α} -induced contractile activity of uterine horn in rats (iii) on firing of pelvic nerve afferents due to urinary bladder distension and the release of ATP. Methods: A) *In vivo*: Female Wistar rats, ovariectomized, with removed adrenal glands, were divided at random into 3 groups. The “dysmenorrhea” model was simulated by implantation of matrix driven delivery pallet system (MDDS) containing 1.05 mg Levonorgestrel. Through particular intervals the implanst were removed and the rats were injected either with Estradiol or vehicle. *In vitro*: (i) Mechanical activity of isolated uterine horn was recorded as described elsewhere (Kasakov, Cellek & Moncada, 1995). (ii) The effect of Metamizol on firing of pelvic nerve afferents due to bladder distension and/or intravesical application of ATP was previously described (Vlaskovska *et al.*, 2001). The experimental protocols and surgical procedures were approved by the Ethics Committee of Medical University Sofia. It was found that the contractions of uterine horn from ‘dysmenorhoic’ rats increased 2 fold. Metamizol suppressed the spontaneous, as well as the electrical field stimulation evoked and PGF_{2 α} -induced contractions of isolated uterine horn. These effect was more pronounced on “dysmenorhrheic” horn contractions. Metamizol alleviated firing of pelvic nerve afferents due to bladder distension and/or intravesical application of ATP, but did not change distension induced release of ATP. The results revealed a therapeutic potential of Metamizol in alleviation of pain in painful pelvic syndromes in humans. The two *ex vivo/in vitro* models of urogenital pain syndromes could be used to study new medicinal products for alleviation of pelvic pain syndromes.

Scientific presentations and publications:

- Tsakova A, Surchev K, Ratkova M, Surcheva S, Vlaskovska M. Experimental studies on the mechanisms of visceral pain: Effect of Metamizol. 11th International Congress of Medical Sciences, Sofia, 03-06.05.2012; Abstract book, p. 141.
- Tsakova A, Surchev K, Ratkova M, Surcheva S, Vlaskovska M. Experimental studies on the mechanisms of visceral pain: Effect of Metamizol. 6th National Conference on pain, Hissar, 31.05 -02.06.2012., Abstracts, p. 102.
- Tsakova A, Surchev K, Ratkova M, Surcheva S, Kasakov L, Vlaskovska M. Metamisol could alleviate pelvic pain by analgesic and spasmolytic actions: *in vivo* and *in vitro* studies.6th European Congress of Pharmacology, 17-20.07.2012, Granada, Spain, LP011.
- Tsakova A, Surchev K, Ratkova M, Surcheva S, Kasakov L, Vlaskovska M. Metamisol could alleviate pelvic pain by analgesic and spasmolytic actions: *Ex vivo/in vitro* studies. Bulg. Acad

MEDICO-CLINICAL AREA “GRANT 2010”**Contract 16/2010 Polyamine metabolism in benign and neoplastic keratinocytic proliferations****Leading scientist:** Prof. Ljubka Gavrilova Stoyanova-Miteva, MD, PhD**Research team:**

- Valentina Broshtilova, MD
- Valentin Lozanov

Organization unit: MU-Sofia, Faculty of Medicine, Clinic of Dermatology and Venereology, University Hospital “Alexandrovska”, 1 G. Sofiisky St., 1431 Sofia, Bulgaria**RESULTS:**

Polyamines – putrescine, spermidine and spermine are polycationic compounds ubiquitous for all living organisms. They are essential for the cell growth and differentiation, the control of cell cycle progress, apoptosis, and cancerogenesis. Accumulated scientific evidence suggests the central role of polyamines in the process of keratinocytic proliferation, differentiation, and regulation. *Objective:* to elucidate the polyamine metabolic changes those occur in various benign and neoplastic skin proliferations. Fifty eight patients were enrolled in the study, 31 with plaque-form of psoriasis vulgaris, referred to as a model of benign keratinocytic proliferation, and 27- with non-melanoma skin tumours – basal cell- and squamous cell carcinoma as representative models of non-melanoma malignant skin proliferations. The levels of putrescine, spermidine, and spermine were detected in lesional and non-lesional skin samples obtained by the patients affected. Results were significantly proven ($p < 0.05$). Psoriatic lesions showed a two-time elevation of all polyamines in lesional, compared to non-lesional skin. Spermine had the highest concentration, which suggested a leading position of propylamine synthesis in the pathogenesis of psoriasis. The results on the polyamine metabolism of basal cell carcinoma showed the same basic characteristics. Advertisely, the squamous cell carcinoma lesions showed highest concentration of putrescine suggesting a crucial role of spermidine-spermine acetyltransferase in its pathogenesis. The results showed different polyamine metabolic changes in lesions from benign and neoplastic keratinocytic proliferations. Basal cell carcinoma polyamine metabolism revealed closer relation to the benign keratinocytic proliferations, which might explain the long-term benign course and non-metastatic nature of the disease. Further in vivo studies are needed to elucidate this hypothesis.

Scientific presentations and publications:

- Broshtilova V, Miteva L. Biogenic polyamine metabolism significance in psoriasis. GP News 2010; 6 (11): 5-7.
- Broshtilova V, Lozanov V, Miteva L. Comparative Analysis of Polyamine Metabolism in Benign and Neoplastic Keratinocytic Proliferations. Acta Dermatovenerol Alp Panonica Adriat. 2012 Mar;21(1):3-5.
- Broshtilova V, Lozanov V, Miteva L. Polyamine metabolism in psoriasis. 10th International Congress of Medicinal Sciences, 12-14 May, 2011, Sofia, Bulgaria, p.67.
- Broshtilova V, L. Miteva. Comparative analysis of biogenic polyamines level in benign and neoplastic keratinocytic proliferation. 22nd World Congress of Dermatology, 24-29 May, 2011, Seoul, Korea, p.87.

- Broshtilova V, Miteva L. Polyamine metabolism changes in basal cell carcinomas with follicular differentiation: comparative analysis to benign keratinocytic proliferations. 15th Annual Meeting of the European Hair Research Society, 5-10 July, 2011, Jerusalem, Israel, J Trichol 2011, 2: p.34.

Contract 40/2010 Cortical and subcortical brain mapping with direct electrical stimulation - clinical significance of neuronal WEBS

Leading scientist: Prof. Venceslav Asenov Bussarsky, MD, PhD

Research team:

- Krasimir Minkin, MD
- Prof. Petya Dimova, MD
- Prof. Asen Bussarsky, MD
- Emanuil Naydenov, MD
- Rositsa Tanova, MD
- Lachezar Penev, MD
- Marin Penkov, MD

Organization unit: MU-Sofia, Faculty of Medicine, University Hospital "Saint Ivan Rilski"

RESULTS:

Brain mapping with direct electrical stimulation (DES) during awake surgery allowed identification of essential ALA (anterior language areas) and PLA (posterior language areas). These areas are connected by the arcuate fasciculus and create neuronal network important for language functions. DES mapping during awake surgery was successfully performed in all 10 patients. The ALA was located on the opercular part of the inferior frontal gyrus (7 patients), on the anterior part of the inferior third of the precentral gyrus (1 patient) or on both of these two cortical areas (2 patients). Single pulse stimulation of cortical areas connected by the arcuate fasciculus - frontal operculum (FO) and temporo-parietal operculum (TPO) generates evoked potentials from cortical areas at the other end of this fasciculus. These cortico-cortical evoked potentials (CCEPs) consisted in two negative potentials - N1 and N2. The N1 latency was 31 ms (24-38 ms) and the N2 latency was 151 ms (120-167 ms). Cortico-cortical evoked potentials were recorded in all 10 studied patients. The FO-to-TPO CCEPs were with higher amplitude and more focal than TPO-to-FO potentials. The maximal FO-to-TPO CCEPs were recorded from the PLA in 8 of 10 patients. The maximal TPO-to-FO CCEPs were recorded from ALA in 9 of 10 patients.

Scientific presentations and publications:

- Минкин К и др.. Wada-тест, функционална магнитнорезонансна томография и директна електрическа стимулация - методи за мозъчно картиране. Рентгенология и Радиология, 49, 2010, N 1, с. 23-30.
- Минкин К и др. Кортикално картиране с директна електрическа стимулация при деца с мозъчни увреди в близост до функционално важни зони. Педиатрия, 50, 2010, N 2, с. 33-38.

- Минкин К и др. Методи за кортикално и субкортикално картиране – класически методи и нововъведения. XIX Национална Конференция по Неврохирургия. Несебър. 28-31.10.2010
- Minkin K et al. Broca's area - lessons from direct electrical stimulation and functional magnetic resonance mapping. 7th Black Sea Neurosurgical Congress. Riu Pravetz Complex, Bulgaria. 17 - 20.11.2011.
- Minkin K et al. Glioma grade II - intraoperative mapping and monitoring techniques. 7th Black Sea Neurosurgical Congress. Riu Pravetz Complex, Bulgaria. 17 - 20.11.2011.

Contract 45/2010 Cognitive impairment in diabetes

Leading scientist: Prof. Latchezar Dintchov Traykov, MD, PhD, DSc

Research team:

- Assoc. Prof. Zdravko Kamenov, MD, PhD, DSc
- Assoc. Prof. Margarita Raycheva, PhD
- Shima Mehrabian, MD
- Antoaneta Gateva, MD
- Petia Angelova, MD
- Maria Petrova, MD
- Martina Traykova
- Tonya Stankova

Organization unit: MU-Sofia, Faculty of Medicine; Department of Neurology

RESULTS:

The causative mechanisms of diabetes on cognitive dysfunction are still undergoing development. Aim: To explore the cognitive dysfunction profile and its relation to the potential role of arterial stiffness in later middle age diabetes patients. Methods: Blood pressure (BP) was measured in a sitting and standing position. All participants underwent comprehensive neuropsychological assessment. Several cognitive domains were evaluated. The carotid-femoral pulse wave velocity (CF-PWV) measurements were taken with the PulsePen device. Results: Our results showed significantly poorer performance on all tests assessing attention/executive functions and processing speed in patients with diabetes. In addition to cognitive slowing diabetes patients demonstrated significant deficits in almost all measures of verbal episodic memory after adjustment for age, education and blood pressure (BP) levels ($p < 0.05$). Carotid-femoral Pulse wave velocity (CF-PWV) appeared significantly higher in diabetes subjects than in normal controls after adjustment for age and BP level ($p < 0.000$). Significant relationship was observed between CF-PWV and cognitive status.

Conclusion: We revealed that arterial stiffness was increased and associated with cognitive impairment in diabetes. The cognitive profile indicate hippocampal amnesic type mild cognitive impairment associated with a pronounced dysexecutive syndrome suggesting that diabetes may affect cognition through both vascular and neurodegenerative processes. However, neurodegenerative cognitive profile caused by hippocampal atrophy in a pure vascular process could not be excluded.

Scientific presentations and publications:

- Mehrabian S, Raycheva M, Gateva A, Todorova G, Angelova P, Traykova M, Stankova T, Kamenov Z, Traykov L. Cognitive dysfunction profile and arterial stiffness in type 2 diabetes. *J Neurol Sci.* 2012;322(1-2):152-6.
- Mehrabian S, Raycheva M, Gateva A, Angelova P, Todorova G, Traykova M, Stankova T, Kamenov Z, Traykov L. Arterial stiffness and orthostatic hypotension in type 2 diabetes patients with and without cognitive impairment. *Vascular Dementia Congress 2011.* Riga, Latvia. Oral presentation.
- Mehrabian S, Raycheva M, Gateva A, Angelova P, Todorova G, Traykova M, Stankova T, Kamenov Z, Traykov L. Increased pulse wave velocity in patients with type 2 diabetes and cognitive impairment. *ENS 2012.* Prague. (Young Neurologist Grant)

Contract 30/2010 Influence of the androgen receptor and oestrogen receptor-alpha genetic polymorphisms on the clinical manifestations and progress of systemic lupus erythematosus

Leading scientist: Prof. Zlatimir Gospodinov Kolarov, MD, PhD, DSc

Research team:

- Prof. Rasho Rashkov, MD, MSc
- Prof. Aleksey Savov, PhD
- Ralitsa Robeva, MD, PhD
- Milena Nikolova-Vlahova, MD, PhD
- Dobromir Tanev, MD

Organization unit: MU-Sofia, faculty of Medicine, Clinic of Rheumatology, University Hospital “St. Iv. Rilski”, Department of Internal Diseases

RESULTS:

Systemic lupus erythematosus (SLE) is an autoimmune disease that affects predominantly women. Disturbances of the oestrogen metabolism and low androgen blood levels have been reported in patients with SLE. Therefore, the aim of our study was to clarify the role of polymorphic PvuII T/C and XbaI A/G regions in the oestrogen receptor-alpha gene ($ER\alpha$), as well as the influence of the androgen receptor (CAG) n polymorphism on the development and clinical features of systemic lupus. 112 women with SLE and 50 controls were investigated. The allele frequency of both polymorphisms was similar in the healthy controls and the patients. A relationship between $ER\alpha$ and some of the clinical features of SLE was established. Photosensitivity was rarer in patients with TTAA (ppxx) genotype than in the other women, while the neurological involvement was not typical for the patients with CCGG (PPXX) genotype. The (CAG) n polymorphism of the androgen receptor (AR) was not related neither to the age of manifestation and the duration of the disease, nor to the separate organ damages in patients with SLE. However, women with more CAG repeats in the longer allele had a significantly lower SLICC index in comparison to the other patients. A positive correlation between the longer CAG allele and SLICC index was also found in the investigated group. In conclusion, our study suggested that PvuII T/C and XbaI A/G polymorphisms in the $ER\alpha$ gene, as well as the number of CAG repeats in the AR gene were not a cause for the development of SLE, but could modulate the clinical features and the severity of the disease.

Scientific presentations and publications:

- Tanev D, Robeva R, Kumanov Ph, Rashkov R, Kolarov Zl. Systemic lupus erythematosus and oestrogens. Rheumatology. 18, 2010, №4, 31-37.
- Tanev D, Robeva R, Tomova A, Kumanov Ph, Rashkov R, Kolarov Zl. Systemic lupus erythematosus and androgens. Rheumatology. 19, 2011, №2, 14-19.
- Tanev D, Robeva R, Andonova S, Nikolova M, Stoycheva M, Tomova A, Kumanov Ph, Savov A, Rashkov R, Kolarov Zl. Systemic lupus erythematosus and oestrogen-receptor polymorphism in Bulgarian women. Rheumatology / 2011;3.
- Andonova S, Tanev D, Robeva R, Nikolova M, Tomova A, Rashkov R, Savov A, Kolarov Z. Estrogen receptor α and androgen receptor gene polymorphisms in patients with systemic lupus erythematosus and healthy controls. European Human Genetics Conference 2011, May 28-31, 2011, Amsterdam, The Netherlands, Abstract in European Journal of Human Genetics, 19, suppl. 2, 2011, S322, P09.225.
- Tanev D, Andonova S, Robeva R, Savov A, Nikolova M, Tomova A, Rashkov R, Kolarov Zl. Estrogen receptor α gene polymorphisms in Bulgarian women with systemic lupus erythematosus. Balkanic Congress of Medical Genetics 2011, September 15-17, Romania, Timisoara, submitted abstract.

Contract 33/2010 Assessment of dependence and pain threshold level in 2 groups of patients with Fibromyalgia /Epstein-Barr virus (EBV) positive and Epstein-Barr virus (EBV) negative/ on the concentration of neurotransmitters and hormones in plasma serotonin, adrenaline, noradrenaline, dopamine, adrenocorticotrophic hormone (ACTH), somatotropin hormone, cortisol, substance P

Leading scientist: Prof. Rasho Kolev Rashkov, MD, PhD, DSc

Research team:

- Valentina Reshkova, MD
- Prof. Ivan Milanov, MD, PhD, DSc

Organization unit: MU-Sofia, Faculty of Medicine, MBAL”St. Ivan Rilski”, Clinic of rheumatology, 13 Urvich St., 1612 Sofia, Bulgaria

RESULTS:

The present clinic observation was conducted in the Rheumatology Clinic for the period September 1, 2010 – November 1, 2010. The pain threshold scores were assessed in 21 patients using a Fisher dolorimeter and thus 3 men and 18 women aged 22-58 years were diagnosed with Fibromyalgia (FM) (FM mean duration: 1-10 years). All patients were positive for IgG Epstein-Barr virus (EBV). In that way was formed only one group of patients. In the said group were prevailing patients with very high titer of IgG for EBV – in 16 of 21 patients the EBV IgG titers were 5 to 10 times above the normal control level. In 13 of 21 of FM patients with high levels of EBV IgG titer (65%) was observed a low concentration of adrenaline (below the normal control level). Only in 6 of 21 patients the concentration of noradrenaline in plasma was below the normal control level. In testing the concentration of serotonin in patients plasma were established low concentrations (up to 50 ng/l) in 8 patients and in 3 patients the concentrations were below the normal range, eg. 11 of 21 patients (50%) in total had low concentrations of serotonin. Therefore our results revealed a relationship between

decreased pain threshold and serotonin. Perhaps even in patients with normal plasma concentrations of serotonin could be observed disturbances in its transport through the blood-brain barrier (BBB) too.

Scientific presentations and publications:

- Решкова В, Рашков Р, Миланов И. Оценка на зависимостта на прага на болката от концентрацията на невромедиатори в серума – адреналин, норадреналин и серотонин, при болни с фибромиалгия (положителни за IgG Epstein-Barr вирус). *Rheumatology* 2011;3.
- Решкова В, Рашков Р, Миланов И. Оценка на влиянието на концентрацията на невромедиаторите серотонин, норадреналин и адреналин върху прага на болката при болни с фибромиалгия, които са положителни за Ебщайн Бар хронична вирусна инфекция. *National Conference of rheumatology with international participation, Pravets*, 19-22. 10. 2011

Contract 39/2010 Detection of number, activation and cytotoxicity of NK cells in women with reproductive failures

Leading scientist: Prof. Iskra Petrova Altankova, MD, PhD, DSc

Research team:

- Assoc. Prof. Dobroslav Kyurkchiev, PhD
- Assist. Prof. Ekaterina Todorova, PhD
- Tanya Timeva, MD, PhD Ob/ Gyn Hospital “d-r Shterev”

Organization unit: MU-Sofia, Faculty of Medicine, Laboratory of clinical immunology University Hospital “St. Ivan Rilski”

RESULTS:

It is well known that the increased numbers of NK cells with phenotype CD3-CD16+CD56+ can execute cytotoxic effect against trophoblast cells and might be responsible at least for a part the immune mediated reproductive failures. The aim of this study is to follow up the correlations between the increased absolute numbers of NK cells, their activation status and secretion of some cytokines in infertile patients. The results obtained clearly show that in patients with increased numbers of NK cells the percentages of HLA-DR positive NK cells were significantly higher compared to the patients with normal number of NK cells. A similar correlation was revealed when the data of blood plasma where the concentrations of IL-12 were significantly higher in patients from the first group (with increased NK cells numbers). The results from our study demonstrate that the increased numbers on CD3-CD16+CD56+ NK cells is accompanied by enhanced activation of these cells and secretion of cytokines

Scientific presentations and publications:

- Ivanova-Todorova EI, Nalbanski AB et al The increased number of брой NK in peripheral blood is connected with increased expression of HLA-DR and increased secretion of IL-12 in women with sterility. *Obstetric and gynecology* 2010; 2, 20-24
- Ivanova-Todorova EI, Kyurkchiev DS. NK cells and their role in reproduction. *Reproductive health* 2010; 17:27-33
- Kyokarova RS. Investigation of number and markers of activation in women with reproductive failures. *Diploma thesis, Sofia*, 2010

Contract 31/2010 Role of genetic polymorphism of key pro-inflammatory cytokines IL-1 and TNF- α for the susceptibility and clinical manifestations of rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis in Bulgarian population of patients

Leading scientist: Prof. Rumen Malinov Stoilov, MD, PhD, DSc

Research team:

- Assist. Prof. Mariana Goycheva, MD
- Prof. Iskra Altankova, MD, DSc
- Assoc. Prof. Dobroslav Kurkchiev, MD, PhD
- Assist. Prof. Ekaterina Ivanova-Todorova, MD, PhD
- Assoc. Prof. Irena Manolova, MD, PhD, Trakia University, Stara Zagora
- Assist. Prof. Luba Miteva, MSc biology, PhD, Trakia University, Stara Zagora
- Assoc. Prof. Maya Gulubova, MD, PhD, Trakia University, Stara Zagora

Organization unit: MU-Sofia, Faculty of Medicine, Clinic of Rheumatology, University Hospital "St. Iv. Rilski", Bulgaria

RESULTS:

Influence of disease activity and radiographic damage of the spine at the physical function in Bulgarian patients with ankylosing spondylitis. When assessing patients with AS it is recommended to measure disease activity as marker of acute inflammation, physical function which reflects the impact of the disease on the patient's ability to cope with activities in daily life and structural damage which reflects the and results of the disease process on the spine. The aim of this study was to assess the relationship between disease activity, radiographic damage and physical function in Bulgarian patients with ankylosing spondylitis (AS). Ninety-six patients with AS aged 18-71 years were included in this cross-sectional study. All of the patients fulfill the Modified New York Criteria. Physical function was assessed by Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI) and Dougados Functional Index (DFI); disease activity by Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) and acute phase reactants (erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein); structural damage by the modified Stoke Ankylosing Spondylitis Spine Score (mSASSS). Univariate correlations were calculated using the Spearman rank correlation. Logistic regression models were constructed to further identify association between radiographic score (mSASSS) and physical function (BASFI/DFI), while adjusting for disease activity (BASDAI) and other potential confounders as age and sex. mSASSS correlated moderately well with BASFI (Spearman's $r=0,42$) and DFI ($r=0,43$). BASDAI correlated well with BASFI ($r=0,74$) and DFI ($r=0,79$). The correlation between mSASSS and BASFI or DFI was modified by the level of BASDAI (the complex parameter reflecting inflammation). Correlation coefficient for mSASSS versus BASFI and DFI was significant at the lowest levels of BASDAI (0-4, lack of disease activity) with tendency of being completely absent at the highest stratum of BASDAI. Statistical analysis showed that the sex and age are not statistically significant for the dependent variable BASFI ($p>0,05$). The regression models suggested that both BASDAI and mSASSS independently and significantly helped to explain either BASFI or DFI. $BASFI = 1.2763 \times BASDAI + 0.0331 \times mSASSS + 5.8401$. The impairment of physical function in AS is independently caused by patient-reported disease activity and the level of structural damage of the lumbar and cervical spine.

The sex and age have not a measurable and statistically significant effect on BASFI. A pilot study of TNF-alpha serum levels in relation to clinical and laboratory parameters of disease activity in Bulgarian patients with ankylosing spondylitis. The aim of our study was to analyse the serum tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha) levels in patients with AS and their relationship with disease activity. An ELISA test was used to analyse serum cytokine TNF-alpha levels in 45 patients with AS. Results were compared with those from 36 healthy controls. The relationship between serum concentrations of this cytokine and parameters of disease activity in AS patients was also evaluated. No significant difference was found between TNF-alpha serum levels in AS than in controls (mean±SD, 7.37±17.69; range, 0.3-62.7) and between patients with spinal involvement only (mean±SD, 7.04±17.61; range, 0.3-62.6; p= 0.524) and those who also had peripheral arthritis (mean±SD, 7.72±18.18; range, 0.5-62.7), as well. TNF-alpha did not correlate with laboratory or clinical parameters of disease activity - BASDAI, ASDAS-CRP, ASDAS-CYE, physician's and patient's global assessment of disease activity, ESR and CRP.

Scientific presentations and publications:

- Goycheva M, Stoilov RM, Manolova IM. Influence of disease activity and radiographic damage of the spine at the physical function in Bulgarian patients with ankylosing spondylitis. Annual European Congress of Rheumatology, EULAR 2011, London, United Kingdom, 25-28 May 2011 Annals of the Rheumatic Diseases, June 2011 Vol 70 Supplement 3, THU0469, 334
- Ivanova M, Stoilov R, Platikanova M, Manolova I. A pilot study of TNF-alpha serum levels in relation to clinical and laboratory parameters of disease activity in Bulgarian patients with ankylosing spondylitis. Rheumatology, XIX, 2/2011, 25-30

Contract 9/2010 Chronic stress – effect on some metabolic, inflammatory, atherogenic and immunologic factors, associated with increased cardiovascular risk

Leading scientist: Assoc. Prof. Maria Koleva Todorova, MD, PhD

Research team:

- Assoc. Prof. Konstantin Ramshev, MD, PhD
- Assoc. Prof. Ljubomir Aleksiev, MD, PhD
- Zorka Ramsheva, MD
- Prof. Marta Baleva, MD, PhD, DSc
- Prof. Zdravko Kamenov, MD, PhD, DSc

Organization unit: MU-Sofia, Faculty of Medicine, Department of Pathophysiology.

RESULTS:

The aim of the present study was to evaluate some anthropometric, metabolic, immunologic and atherogenic parameters in men before and after deployment in peacekeeping operations, subjected to chronic stress and CV risk. For the purpose were investigated 39 clinically healthy men at the age of 25-35 years, who participated in a mission for 6 months. After mission significant increase of body weight, BMI, waist circumference and waist/hip ratio was registered. The levels of total cholesterol and fasting blood glucose did not change, while uric acid, creatinin, ASAT and ALAT were significantly higher after mission. The increase of body weight was associated with increase of serum leptin levels, while adiponectin remained unchanged. The levels of MCP-1 were significantly

increased and the levels of sTRAIL significantly lower after mission compared with the levels before mission. The chronic exposure to stress of participants in peacekeeping operations is associated with unfavorable alterations in body weight. A tendency to increase of visceral obesity was observed, and a significant positive correlation of BMI and waist circumference with ASAT, ALAT, serum leptin and uric acid was found. The elevated levels of uric acid, serum leptin and MCP-1, and the decreased levels of sTRAIL represent an unfavorable combination of factors, increasing the atherogenic and total cardiovascular risk.

Scientific presentations and publications:

- Aleksiev L, Ramshev K, Ramsheva Z, Todorova M, Beltova B, Baleva M. Effect of Chronic exposure to stress in peacekeeping operations on anthropometric and some metabolic indices. International symposium "New approaches in the treatment of Type 2 DM", Varna, complex Sunny day, 13-15 May, 2011.

Contract 26/2010 an influence of physical and pubertal development on the cardiovascular autonomic innervation in healthy children and young people

Leading scientist: Assoc. Prof. Maia Mincheva Konstantinova, MD, PhD

Research team:

- Assist. Prof. Radka Hristova, MD, PhD
- Assist. Prof. Margarita Arshinkova, MD
- Prof. Mikhail Metveev, MSc, PhD, Center of Biomedical Engineering, BAS
- Prof. Ivailo Hristov, PhD, Center of Biomedical Engineering, BAS
- Assist. Prof. Nikolai Mudrov, PhD, Center of Biomedical Engineering, BAS
- Assist. Prof. Vessela Krasteva, Center of Biomedical Engineering, BAS

Organization unit: MU-Sofia, Faculty of Medicine, University Hospital for Active Treatment of Pediatric Diseases, Clinic of Endocrinology, diabetes and genetics, 11 Acad. Ivan Geshov St., Sofia

RESULTS:

A new method for investigation of the variability of cardiac rhythm based on generally accepted worldwide standards was developed. It was introduced as a program product for the current version of Windows in a portable computer. A wireless interface to the ECG device was employed. We investigated 150 healthy children and young people at age 7-33 years, divided into 7 subgroups according to their age and pubertal stage. The frequency domain analysis was employed for assessment of the variability of cardiac rhythm and total power (TP) and frequency regions VLF, LF and HF were analysed. We established dynamic changes of the VLF in the puberty with increasing up to $232,24 \pm 118.21 \text{ ms}^2$ at Tanner stage 3, being significantly higher than the value of children at Tanner stage 1 ($232.24 \pm 118.21 \text{ ms}^2$ vs $160.48 \pm 68.72 \text{ ms}^2$, $p < 0.05$) and significantly higher than the lowest value of young people aged 25-33 years ($232.24 \pm 118.21 \text{ ms}^2$ vs $145.00 \pm 62.99 \text{ ms}^2$, $p < 0.05$). The decreasing of VLF in people older than 25 years of age reached significant differences compared to the majority of young and pubertal children. LF was increased too, being significantly higher at Tanner stage 4 compared to the children at Tanner Stage 1, $p < 0.05$. The values of HF were not influenced significantly by the puberty stage, but were decreasing after 25 years of age compared to the pubertal stage groups and being significantly lower than those of stage 2 and 5 ($p < 0.05$). The

changes in the TP и LF/HF during pubertal development were not significant in spite of some tendency for TP to be decreasing after 25 years of age. The changes of the variability of cardiac rhythm were dependent on the pubertal stage of development. The presented standardised method for Frequency domain analysis of the variability of the cardiac rhythm with calculated referent values in healthy children and young people will be employed in the routine practice for the diagnosis of subclinical diabetic autonomic neuropathy.

Scientific presentations and publications: Not included

Contract 23/2010 Study of the significance of the alterations in iron metabolism in patients with chronic hepatitis C during treatment with peg-interferon and ribavirin

Leading scientist: Assoc. Prof. Krasmir Antonov Antonov, MD, PhD, DSc

Research team:

- Assoc. Prof. Deyan Jeleu, MD, DSc
- Aneta Ivanova, MD, Ph. D.
- Evelina Atanasova, MD

Organization unit: Medical University – Sofia, Medical Faculty, University Hospital St. Ivan Rilski, Clinic of Gastroenterology

RESULTS:

In the current study a significant decline in prohepcidin levels was observed in patients with chronic HCV infection who responded to the therapy ($p=0,003$). In addition to this a close relation between the baseline HCV RNA and prohepcidin levels was established (Spearman $r=0,441$; $p=0,017$). The elimination of the viral infection was conducted by a decline in the prohepcidin levels. Similar changes and associations for the haptoglobin levels were not observed. In general a positive correlation between the baseline prohepcidin and haptoglobin levels was observed (Spearman $r=0,322$; $p=0,043$). There was a sexual difference between the baseline prohepcidin levels ($p=0,015$). There was no difference in the prohepcidin and haptoglobin levels between the varying genotypes. No association between the haptoglobin and HCV RNA levels was found. The haptoglobin levels were related to the patients' age (Spearman $r=0,561$; $p=0,00$) and to the activity of the hepatic inflammation (Pearson $r= -0,582$; $p=0,000$; Spearman $r= -0,574$; $p=0,001$) and the third month levels of the haptoglobin were in positive correlation with the third month hemoglobin levels (Pearson $r=0,386$; $p=0,017$; Spearman $r=0,336$; $p=0,039$). There was no correlation between the stage of the fibrosis on the one hand, and the prohepcidin, haptoglobin and HCV RNA levels on the other hand.

Scientific presentations and publications:

- Atanasova EG. Subject and goal of the research-oral presentation United European Gastroenterology Week (UEGW), ASNEMGE Young Investigator Meeting, Barcelona, Spain, October 24, 2010

Contract 11/2010 adipokines and chronic kidney disease

Leading scientist: Assoc. Prof. Regina Jack Djerassi, MD, PhD

Research team:

- Marta Baleva
- Maria Todorova
- Andrey Iliev

Organization unit: MU-Sofia, Faculty of Medicine, University Hospital “Alexandrovska”

RESULTS:

Chronic kidney disease (CKD) is associated with cardiovascular complications, which increased incidence cannot be explained by traditional risk factors for CHD in a satisfactory way. Dysregulation of adipokines secreted by adipose tissue has detrimental effects on the cardiovascular system. Aim of this study was to determine the relationships between serum levels of adipokines with obesity indices, presence of metabolic syndrome and ultrasound measured thickness of para- and perirenal fat in patients with CKD 1-4 stage. Methods: We prospectively studied 80 CKD patients (40 male and 40 female). Serum levels of adiponectin, leptin and resistin were determined using ELISA. Results: There were moderate negative correlation of adiponectin and positive correlation of leptin and resistin with indices of abdominal obesity, para- and perirenal fat thickness, number of metabolic syndrome components, inflammatory markers. Serum levels of leptin and resistin unlike that ones of adiponectin were dependent on renal function. Conclusion: Dysfunction of adipose tissue is the link between CKD and increased cardiovascular morbidity.

Scientific presentations and publications: Not included

Contract 13/2010 Obstructive sleep apnea and cardiovascular risk in premenopausal women - the role of obesity, PCOS and insulin resistance and the effects of CPAP-therapy and treatment with insulin sensitizers

Leading scientist: Prof. Zdravko Asenov Kamenov, MD, PhD, DSc

Research team:

- Prof. Ognian Georgiev, MD, PhD, DSc
- Tzanko Mondeshki
- Radoslav Biliukov
- Antoaneta Gateva
- Adelina Tzakova

Organization unit: MU-Sofia, Faculty of Medicine, University Hospital “Alexandrovska”

RESULTS:

In the present study were included 87 women, divided in three groups – group 1 obesity (n=23), group 2 lean polycystic ovarian syndrome - PCOS (n=45) and group 3 obese PCOS (n=19). Lean PCOS patients show significantly lower fasting blood glucose and IRI during OGTT compared to obese PCOS patients. Lean PCOS women have lower cardiovascular risk than obese PCOS women and WSR correlates better than WHR to the presence of cardiovascular risk factors in women with PCOS and/or obesity. We found significantly higher apnea hypopnea index (AHI) in obese women (with or without PCOS) and in lean PCOS women there were no data of obstructive sleep apnea (OSA). Patients with or without OSA significantly differ in the presence of visceral obesity, metabolic syndrome and BMI, but not in OGTT results, lipid profile, blood pressure, testosterone levels and NT-pro-BNP. After treatment with metformin there was decrease of body weight and BMI, difference

however did not reach statistical significance. There was significant decrease only of IRI on 0 and 60 min of OGTT and HOMA-index.

Scientific presentations and publications:

- Gateva AT, Kamenov ZA. Markers of visceral obesity and cardiovascular risk in patients with polycystic ovarian syndrome. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2012 Oct;164(2):161-6.

Contract 25/2010 Determination of trimester-specific levels and referent ranges of thyroid hormones in a population of pregnant women from Sofia (including the subjects from the consultative obstetrics cabinets of University Hospital “Maichin dom“

Leading scientist: Assoc. Prof. Rusanka Dimitrova Kovatheva, PhD

Research team:

- Prof. Georgi Georgiev, PhD
- Assoc. Prof. Violeta Dimitrova, PhD
- Ralica Ivanova
- Rositza Nikolova

Organization unit: MU-Sofia, Faculty of Medicine, Clinical Centre of Endocrinology, University Hospital of Endocrinology “Akad. I. Penchev”

RESULTS:

A total of 450 clinically healthy pregnant women from Sofia, divided in 3 groups according to the gestation week of pregnancy - I-trimester (1-12 g.w.) -124.; II-nd trimester (13-25 g.w.) -177. and III-rd trimester (26-37 g.w.)-149 cases, and 50 healthy women –controls, matched for age, were included. Methods: evaluation of including and excluding criteria of the project, and the data of applied inquiry, including various parameters (intake of iodated salt, supplements, smoking, familial history for thyroid diseases, history for childbirths, premature births, miscarriages, weight, height), palpation of thyroid, ultrasound investigation of thyroid structure and volume, and measurement of thyroid hormones TSH, FT4, FT3. Results: Thyroid goiter by palpation (grade 1a and b) was found in 13 % from the pregnant women and 9 % from the controls. Ultrasound measured thyroid volume was higher for cases from the III-rd trimester ($13,28 \pm 3,55$ ml), compared to the cases from the I-st and II-nd trimester and controls - $11,65 \pm 3,11$, $12,40 \pm 3,58$ and $12,71 \pm 2,75$ ml respectively. There were relationships between the thyroid echovolume and echo structure, age, BMI, smoking, history for miscarriages or premature births. The mean levels of TSH, FT4 and FT3 and the range at 2,5- th, 50- th and 97,5- th percentiles were determined according to the trimester of the gravidity and in controls. For the various groups of pregnant women, there were also relationships between the changes of thyroid hormones and some of the evaluated parameters (intake of iodated salt, smokers, history for miscarriages or premature births). In conclusions: Our study is the first randomized evaluation of the thyroid hormones levels in the different periods of gravidity among healthy pregnant women from Sofia in the years with eliminated iodine deficiency. The levels of thyroid hormones in pregnant women show relationship not only with their physiological changes during the gravidity, but also with many other factors with direct or indirect influence to their metabolism.

Scientific presentations and publications:

- Иванова РБ, Кирилов Г, Ковачева Р, Димитрова В, Борисова А-М. Клинико-морфологични и функционални изследвания на щитовидната жлеза в популация от здрави бременни жени от град София. Постер, XV National Symposium on Endocrinology without border 19-22 April, 2012, Plovdiv.

Contract 44/2010 elaboration of a registry and cardiovascular risk assessment of patients with adrenal hypertension

Leading scientist: Prof Sabina Zaharieva Zaharieva, MD, PhD, DSc

Research team:

- Maria Yaneva, MD, PhD
- Joanna Matrozova, MD, PhD
- Vladimir Vasilev, MD, PhD student
- Silvia Vandeva, MD, PhD student

Organization unit: MU-Sofia, Faculty of Medicine, Clinical Centre of Endocrinology; 2 Zdrave St., 1431 Sofia

RESULTS:

Introduction: Endocrine hypertension is a disorder with increased risk for cardiovascular complications. Currently, the available data on the parameters and predictors for cardiovascular risk in this disease are insufficient and controversial. Aim of the study: To evaluate some markers for endothelial dysfunction (asymmetric dimethyl arginine (ADMA) and soluble VCAM-1 (sVCAM-1) as well as central arterial blood pressure in patients with primary aldosteronism (PA), pheochromocytoma, Cushing's syndrome (CS), control patients with essential hypertension (EH) and healthy subjects. The creation of a database of all patients with endocrine hypertension was also intended. Methods: Aldosterone, plasma renin activity, metanephrines and urinary free cortisol were measured using radioimmunoassays and ADMA and sVCAM-1 were assayed by ELISA. Results: Elevated levels of ADMA and sVCAM-1 were found in patients with PA and pheochromocytoma compared to healthy subjects but no difference was observed when compared to patients with EH. In patients with CS higher levels of ADMA were also detected compared to healthy individuals. Regarding the levels of sVCAM-1 no statistical differences were found between patients with CS, EH and healthy subjects. The first Bulgarian database for endocrine hypertension included 130 patients with PA, 447 patients with non-functioning adrenal adenomas, 106 patients with pheochromocytoma and 546 patients with CS. Endothelial dysfunction is typical for conditions with elevated arterial pressure but is probably not related to the etiology of hypertension (essential or endocrine)

Scientific presentations and publications:

- Vasilev V, Matrozova J, Elenkova A, Zaharieva S. Clinical characteristics and follow-up of incidentally found adrenal tumours - results from a single tertiary centre. 2012.
- Vasilev V, Tcharactchiev D, Kirilov G, Atanassova A, Gantchev G, Setchanov T, Zaharieva. Epidemiological characteristics of incidentally-found non-functioning adrenal adenomas in a single tertiary centre. 9th Scientific Meeting of ENSAT, Turin, 26-27.11.2011.

- Vasilev V, Matrozova J, Zaharieva. Increased prevalence of arterial hypertension among patients with non-functioning adrenal adenomas. 21st European Meeting of Hypertension and Cardiovascular Prevention, Milan, June 17-20 2011.

Contract 24/2010 Clinical investigation of the pathological phenomena abdominal hypertension and abdominal compartment syndrome in the patients with benign and malignant diseases of the abdominal organs preoperatively and in the early postoperative period

Leading scientist: Prof. Violeta Dimitrova Marinova, MD, PhD, DSc

Research team:

- Assist. Prof. Dimitar Bulanov, MD, PhD
- Assist. Prof. Sasho Bonev, MD
- Assist. Prof. Eugenia Vladova MD
- Assoc. Prof. Atanas Yonkov, MD, PhD
- Assoc. Prof. Vladimir Tasev, MD, PhD
- Assist. Prof. Valentin Popov, MD, PhD
- Assist. Prof. Vasil Solunkin, MD
- Assist. Prof. Emilia Tosheva, MD
- Assist. Prof. Radoslav Todorov, MD
- Assist. Prof. Olga Petrunova, MD
- Assist. Prof. Lilia Simonova, MD
- Yavor Nikolov, MD, PhD student

Organization unit: MU-Sofia, Faculty of Medicine, Department of General and Operative Surgery, University Hospital "Alexandrovska", Clinic of General hepatobiliary and pancreatic surgery

RESULTS:

The clinical investigation include 29 patients that underwent surgical treatment at the Clinic of General and liver-pancreatic surgery, UH "Alexandrovska" - Sofia during September 2010 - November 2011. Patients were divided into three groups according to localization of the pathologic process in the abdominal cavity and retroperitoneal space and the type of surgical operation. We measure the values of the abdominal pressure with individual set "UnoMeter Abdo - Pressuretm", calculate values of the abdominal perfusion pressure and register a series of clinical and laboratory parameters that have potential association with multiple organ failure in developing abdominal compartment syndrome. The results not showed the development of abdominal compartment syndrome in the studied group of patients. Abdominal hypertension is established in 3 patients (10.34%), of which I level - at one and two at level II. There are no correlation found between the development of IAH and abdominal perfusion pressure. Despite the relatively high rate of established complication, the limited number of patients included in this study does not allow to draw statistically reliable conclusions about the occurrence of IAH and ACS in planning large and very large interventions in the abdominal cavity and retroperitoneal space. The application of the individual single use set "UnoMeter Abdo - Pressuretm" for measurement of the IAP is reliable and easy.

Scientific presentations and publications: Not included.

Contract 36/2010 PCR as alternative diagnostic method for detection of the fastidious microorganisms genital mycoplasmas, *Chlamydia trachomatis* and *Atopobium vaginae* using cervical/vaginal swabs from sexually active women

Leading scientist: Prof. Dr. Ivan Gergov Mitov, MD, PhD, Dsc

Research team:

- Assist. Prof. Vessela Ouzounova-Raykova, MD, PhD
- Assist. Prof. Daniel Jordanov, MD
- Assist. Prof. Radoslav Baykushev, MD

Organization unit: MU-Sofia, Faculty of Medicine, Department of Microbiology, Zdrave 2 str., 1431 Sofia, Bulgaria

RESULTS: To establish the prevalence and the ethiological role of *Chlamydia trachomatis*, genital mycoplasmas and *A. vaginae* as causative agents of sexual transmitted infections investigating clinical specimens from symptomatic and asymptomatic sexually active women. A total of 348 samples were studied. For the detection of *C. trachomatis* 348 samples were investigated by applying cell culture method and PCR using 3 primer sets and programs. DNA extracts of the same 348 swabs were tested for the presence of *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma genitalium* and *Mycoplasma hominis*. The prevalence of *C. trachomatis* in the tested 348 samples was 0,29%, of *U. urealyticum* – 14,66%, of *M. genitalium* – 0,29% and of *M. hominis* – 3,16%. Coinfections were detected in 11 samples with *U. urealyticum* and *M. hominis*. 29 samples were tested for the presence of *A. vaginae* as causative agent of BV. In 11 of the swabs the bacterium was detected. The cell culture and the PCR are reliable specific and sensitive methods for detection of *C. trachomatis*. The determined prevalence of *C. trachomatis* in the samples tested is significantly lower than that determined in previous studies in our country, but is similar to that found out by other researchers from the Balkan region - Greek, Macedonian, as well as by European researchers in recently performed investigations. The detection of the genital mycoplasmas in the 348 tested samples is considerable, especially in the group of symptomatic patients, with predominance of *U. urealyticum*, followed by *M. hominis* and *M. genitalium*. The detection of *A. vaginae* is high. We need further investigations concerning the sexually transmitted diseases in Bulgaria. In order to comply with good laboratory practice several alternative assays should be relied on due to possible methods' limits. And from a public health point of view it is important to monitor the antimicrobial susceptibility of the circulating strains in Bulgaria.

Scientific presentations and publications:

- Ouzounova-Raykova V, Markovska R, Mizgova G, Mitov I. Detection of the sexually transmitted genital mycoplasmas by PCR in women attending the Department of Medical Microbiology, Medical University of Sofia, Bulgaria. Sexual Health, 2011

Contract 10/2010 Pulmonary Cytomegalovirus infections after renal transplantation

Leading scientist: Assoc. Prof. Ognian Borisov Georgiev, MD, PhD

Research team:

- Assoc. Prof. Daniela Petrova, PhD

- D-r Ventsislava Pencheva- Genova

Organization unit: MU-Sofia, Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Clinic of Pulmonology, University Hospital „Alexandrovska”- Sofia

RESULTS:

Thirty patients with pneumonia after renal transplantation were included in our study. Active CMV infection was proved in 10 cases (33.33%). The early and the accurate diagnosis of active CMV infection need use of PCR methods based on the results from the study. The ELISA methods for CMV antibodies detection are low sensitive and specificity. They can not conclusively rule out the presence of viral genome in the body. CMV infection correlates with a longer period of dialysis before transplantation and is associated with the development of pneumonia earlier after operation. These relationships are not statistically significant in our study due to the small number of included patients. Development of pulmonary infections associated with Cytomegalovirus is characterized with a prolonged hospitalization and increased the risk of developing of an acute respiratory distress syndrome. Patients with pneumonia and active CMV infection are at increased risk of fatal outcome. The early diagnosis and the active treatment of lung infections caused by Cytomegalovirus in patients after renal transplantation may reduce the complications and mortality in this group.

Scientific presentations and publications:

- Pencheva V, Petrova D, Georgiev O, Paskalev E, Temelkov A. Pulmonary infections as a cause of death in patients after renal transplantation. Thoracic Medicine 2011, Vol. 3, Issue 3.
- Pencheva V, Georgiev O, Petrova D, Paskalev E, Temelkov A. Pulmonary Cytomegalovirus infections after renal transplantation, Thoracic Medicine 2011, Vol. 4, Issue 3.

Contract 43/2010 determination of initial level antigenemia in patients infected with Crimean-Congo hemorrhagic fever virus and its application as prognostic marker

Leading scientist: Prof. Tatiana Petrova Tserveniakova, MD, PhD

Research team:

- Lyubena Andonova. MD
- Assos. Prof. Iva Christova, MD, PhD
- Nikolay Kalvatchev, MD
- Assos. Prof. Maida Tiholova, MD, PhD

Organization unit: MU-Sofia, Faculty of Medicine, University Hospital of Infectious Disease “Prof. Ivan Kirov”, Respiratory, transmissible and neuro infectious clinic with intensive care

RESULTS:

Crimean-Congo hemorrhagic fever (CCHF) is an acute viral disease with known endemic areas in Bulgaria. Early, rapid and accurate diagnosis is particularly important in patients suspected of CCHF and of main importance for the prevention of nosocomial infections. Molecular techniques such as real time RT-PCR, conventional and nested-PCR recently have been introduced for diagnosis of CCHF in the country. Adapted protocols and methods for CCHFV detection through this project are fast, specific and sensitive, suitable for the early recognition of these patients. Through these studies, we optimize the differential diagnostic algorithm in patients suspected to have CCHFV infection. In parallel are used virological and serological tests by which results were supplemented and compared.

Thus SYBR Green I Real-time RT-PCR was developed to determine the level of CCHFV in blood of infected patients. A standard regression line has been build with a CCHFV RNA positive control. Different clinical specimens (blood and serum) from suspected and positives patients have been analyzed after viral RNA extraction. This standard line was used to clarify the current status of infection and to predict its course.

Scientific presentations and publications:

- Кълвачев Н, Андонова Л, Тихолова М, Червенякова Т, Христова И. Система SYBR Green I real-time RT-PCR система за доказване и анализ на инфекция причинена от вируса на Кримската-Конго хеморагична треска. *Nauka Infectology/Parasitology* 2011;1.
- Кълвачев Н, Андонова Л, Тихолова М, Червенякова Т, Христова И. Определяне първоначалното ниво на антигемия при пациенти инфектирани с вируса на ККХТ и прилагането му като прогностичен маркер. VIIIth National Conference of Infectious Diseases 6-8 October 2011, Pazardjik.

Contract 42/2010 Trichinellosis - biological characteristic of Trichinella strains and serological studies in endemic areas in Sofia

Leading scientist: Assoc. Prof. Kamenna Marinova Vutova, MD, PhD

Research team:

- Valeri Velev, MD
- Zafer Sabit, DVM
- Svetlozara Petkova, PhD
- Rosica Chipeva, MD

Organization unit: MU-Sofia, Faculty of Medicine, Department of Infections Diseases, Parasitology and Tropical Medicine

RESULTS:

Based on epidemiological data of infected patients with trichinellosis in three trichinella outbreaks in Sofia city and Sofia-region, with meat from their home grown pigs, we suggested that it is possible the rodents in these vicinity to be infected. Diagnosis of trichinellosis is based on clinical symptoms, haematological (high eosinophilia) and serological analysis (high titers of specific antibodies haemagglutination test up to 1:25600 and with enzyme-linked immunosorbent assay up to 3,7 U / ml. Studies were conducted among potential reservoirs (rodents, domestic and wild pigs) to determine what is the prevalence of Trichinella in areas where patients live - the residential district Lyulin, on Zheleznitca square and Elin Pelin town. Based in isolates of Trichinella species caught in the region their affiliation and infectiousness was identified. From the town of Elin Pelin patients with severe trichinellosis and latest diagnosis were diagnosed and treated. In the square Zheleznitsa trichinellosis outbreak with over 100 ill people was established. Using anamnesis and clinical data, we studied in epidemiological aspect these three regions. From five rats, caught in the yard of the house in region "Lyulin", four of them were with very high degree of invasion with *T. spiralis*. In the isolate from the meat of domestic grown pig in the region of Elin Pelin town was proven type *T. britovi*, and in isolate from domestic pig from the Zheleznitsa - *T. spiralis*. Belonging to different species is established by means of cross-breeding performed in Bulgarian Academy of Sciences and multiplex

PCR method performed in reference laboratory for trichinellosis in Rome, Italy. We proved circulation of *Trichinella* species in the most common reservoirs - the rats and their distribution among domestic pigs and humans in a habitat. With our research may indirectly suggest etiological diagnosis of species among people infected with trichinellosis without the method of muscle biopsy. Such studies are carried out for the first time in Bulgaria and would be useful for deeper studies.

Scientific presentations and publications:

- Vutova KM et al. *Trichinella* invasion among rodents in the region of Sofia. Medical Review, vol.3, 2011.
- Petkova LM et al. Species identification of three *Trichinella* isolates from Bulgaria. Comp. Rend. Acad. Bulg. Sci; vol.64 (10) 2011.
- Vutova KM et al. *Trichinella* invasion among rodents in the Sofia region. International Conference on Veterinary Medicine (November 2010), Sofia, Bulgaria

Contract 14/2010 Influence of IL- β polymorphisms on host modulation therapy in chronic periodontitis patients

Leading scientist: Assoc. Prof. Christina Lazarova Popova, PhD

Research team:

- Antoaneta Mlachkova, DMD
- Maya Kicheva, DMD

Organization unit: MU-Sofia, Faculty of Dental Medicine, Department of Periodontology

RESULTS:

In recent years there has been some evidence of the influence of genetic factors on the pathogenesis and clinical features of periodontal disease. Studies on the influence of heredity on periodontal disease showed that 38% to 82% in populations the presence of gingival inflammation, deep pockets and loss of attachment can be attributed to genetic factors. The literature suggests that IL-1 β -single nucleotide gene polymorphism (different alleles of cytokine genes) influence on susceptibility to periodontitis, on the progression of periodontal disease and on variations in clinical expression and outcome to therapy. The aim in this study was the identification of IL-1 β genotype in locus C [3953/4] T and locus T [-511] C in patients with moderate and severe chronic periodontitis in which non-surgical therapy or additional treatment with inhibition of production of IL-1 β was performed. The influence of gene polymorphisms for IL-1 β on expression of IL-1 β on the gingival tissues and the effectiveness of therapy was evaluated. Based on the purpose mentioned above, the selection of patients included the following clinical parameters: Hygiene Index (HI), Papillary bleeding Index (PBI), Probing pocket depth in mm (Pocket depth - PD), loss of clinical attachment (Clinical attachment level – CAL), width of attached gingiva in mm (Attached gingiva width-AGW), gingival recession in millimetres (Gingival recession - GR), furcation lesions in horizontal probing (Furcation involvement – classification of Hamp. et al 1975) and evaluation the mobility of teeth from 1 to 3. An analysis of the levels of IL-1 β was performed in the gingiva of patients with chronic periodontitis before and after cause-related non-surgical therapy (scaling and root planing), alone or with additional treatment with NSAIDs (Aulin – BID at 100mg for 14 days). For this analysis, it was used one of the most modern methods for testing the quantity of mediators of inflammation by

monitoring levels of gene expression of IL-1 β in gingival tissue of patients with periodontitis by PCR (polymerase chain reaction) - TagMan RT - PCR. All the patients were tested for IL-1 β gene polymorphism in material from gingival tissues of patients with periodontitis in both groups by the method of single nucleotide polymorphism (SNP) by PCR method. About 5mg of each DNA sample were used for both SNP IL-1B C [3953/4] T (*rs1143634*) and IL-1B T [-511]C (*rs16944*) genotyping by real-time PCR assay (Mastercycler ep realplex, Eppendorf AG), using QIAamp DNA Micro Kit (Qiagen). The results of this study show statistically significant correlation between IL-1 β C[3953/ 4]T polymorphism and severity of chronic periodontitis. It's established a moderate risk of severe chronic periodontitis in the presence of IL-1 β T [-511] C polymorphism (*rs_16944*) – homozygotes for allele C. Patients having *rs_1143634* IL-1B C [3953 / 4] T and *rs_16944* IL-1B T [-511] C polymorphism demonstrate higher efficiency with additional anti-inflammatory therapy (Aulin) compared to conventional non-surgical therapy. It was observed a high degree of alteration in gene expression of IL-1 β in patients with chronic periodontitis and additional administration of anti-inflammatory agent (Aulin) under polymorphism found in *rs_1143634* IL-1B C[3953/ 4]T and *rs_16944* IL-1BT [-511]C. A good response to therapy in patients with C allele (genotype on *rs_16944* IL1B T[-511]C) was established. The results showed no statistically significant difference between changes in gene expression of IL-1 β in response to therapy when comparing *rs_1143634* IL-1 β C[3953/4] T heterozygotes and homozygotes patients. Future research on the prevalence and genetic variations of many loci simultaneously may elucidate the involvement of genetic factors in the initiation and progression of periodontal disease.

Scientific presentations and publications:

- Mlachkova A, Popova Ch, Kicheva M. IL- 1 polymorphisms in chronic periodontitis patients. 21-th Assembly of International Medical Association Bulgaria (IMAB), Varna 12-15 May, 2011; p.5 (poster).

Contract 18/2010 Tissue response to bioactive pulp-capping agents applied on exposed pulp- an experimental study

Leading scientist: Assoc. Prof. Radosveta Ivanova Vassileva, PhD

Research team:

- Assist. Prof. Desislava Tsanova, DMD
- Assoc. Prof. Krasimira Genova, DMD, PhD

Organization unit: MU-Sofia, Faculty of Dental Medicine, Department of Conservative Dentistry

RESULTS:

On the 8th day after the pulp capping procedure the weakest inflammatory response can be observed in the pulp capped with rhIGF-1 loaded on methylcellulose and beta-tricalcium phosphate. In the pulps of the teeth capped with Calcium Hydroxide, rhIGF loaded on collagen and pure collagen the inflammatory response is mild to moderate and its feature is the presence of PMNs and monocytes. Severe inflammatory reaction characterized with a higher amount of inflammatory cells can be seen in the specimens capped with enamel matrix derivative. The possible reason for that might be the lower pH of this pulp-capping material. There is statistically significant difference between the group of methylcellulose loaded with rhIGF-1 and calcium hydroxyde group- $p < 0,01$. There is no statistically significant difference between the rest of the groups $p > 0,05$. On the 15th day following the pulp

capping procedure a mild inflammation can be assessed in those groups of teeth capped with Calcium Hydroxide, rhIGF loaded on collagen and pure collagen. In this case there is a lower amount of monocytes and PMNs. The teeth treated with enamel matrix derivative there is an evidence for reparative dentinogenesis and presence of chronic inflammatory response. In the group treated with beta-tricalcium phosphate there is a lack of inflammation and areas of reparative dentine among the pulp tissue can be observed also. On the 30th day following the procedure reparative dentinogenesis can be observed in the specimens that received Calcium Hydroxide and a higher quantity of odontoblast-like cells. The reparative dentine formed after pulp capping with pure collagen seems to be more homogenous than the dentine formed after pulp capping with Calcium hydroxide and there are also palisade odontoblast-like cells. The reparative dentine formed after pulp capping with beta-tricalcium phosphate is not so homogenous and there is a lack of odontoblast-like cells. Dentine bridge formation can be observed in the teeth capped with rhIGF loaded on collagen. The quality of the dentine bridge is good, there is a small amount of tunnel defects and some pulpal remnants incorporated in its structure. A higher density of odontoblast-like cells can be also observed in these specimens. In methylcellulose/rhIGF-1 group there is a thin, dense dentin bridge with tunnel defects, cells, collagen remnants, higher density of odontoblast-like cells than their density in the calcium hydroxide group. In the methylcellulose specimens vacuole like structures and eosinophil and amorphous structures. On the 90th day after the procedure reparative dentinogenesis can be observed in all groups. The light microscopy reveals some quality differences: nonhomogenous dentin bridge in calcium hydroxide, beta-tricalcium phosphate; higher level of homogenous structure is evident in the scaffold groups loaded with growth factor and enamel matrix derivative..

Scientific presentations and publications:

- Tsanova DM, Vassileva RI, Genova KI. Pulp capping- an Experimental Study in Rat Molars. 16th Congress of the Balkan Stomatological Society, Bucharest, Romania, 28 April-01 May 2011, pp. 158-159
- Василева РИ, Цанова ДМ, Генова КИ. Директно пулпно покритие- класика и алтернативи. 11-ти Научен Конгрес на БЗС, Бургас, България, 17-18 Юни, 2011
- Vassileva R., Tsanova DM. Pulp tissue response to different bioactive materials used for direct pulp capping. Modern Stomatology, 42, 2011, №3

Contract 12/2010 Dimensional error of CBCT based three-dimensional printing models in the reproduction of dry human mandibles - ex vivo study

Leading scientist: Prof. Milena Dimitrova Peneva, DSc

Research team:

- Assist. Prof. Dimitar Yovchev, DMD
- Assist. Prof. Jermen Indjova, DMD

Organization unit: MU- Sofia, Faculty of Dental Medicine, Dept. of Paediatric Dentistry

RESULTS:

The aim of this study was to determine the dimensional accuracy of the CBCT based low jaw models produced by three-dimensional printing (3DP) technology.

CBCT scans (n=10) of dry human mandibles (n=5) were performed. Each jaw was scanned with duration of exposure time 40 s and once again with duration 20 s. CBCT data were used for segmentation and fabrication of prototypes (n=10) using 3DP technique. 191 linear measurements were made on the models and compared with corresponding dry skull measurements (criterion standard) carried out with an electronic caliper. The results showed mean absolute difference 0,28 mm (+/- 0, 23 mm) for prototypes obtained after exposure 20 s ((120 kV, 3,6 mA). The mean relative dimensional error was 0, 93 % (+/- 0, 07). After exposure with duration 40 s ((120 kV, 3,6 mA) we observed mean absolute difference 0,235 mm, (+/- 0,24). The mean relative dimensional error was 0, 74 %, (+/- 0, 07). There was no statistically significant difference (p>0, 05) in measurements (n=191) on prototypes obtained after 20 s exposure time compared with those in 40 seconds. In conclusion the present study showed that CBCT and 3DP discovered a possibility for prototyping with acceptable accuracy with lower radiation dose. Further studies, should be performed to evaluate the dimensional accuracy of CBCT based 3D models in real clinical conditions.

Scientific presentations and publications:

- Yovchev D, Indjova J. Accuracy of linear measurements of dry human mandibles investigated by digital volume tomography with different exposure time. Problems of dental medicine. 2010, v 36, p.2. pp. 64 -68.
- Yovchev D. Dimensional accuracy of CBCT based mandibular prototypes: ex vivo study. Dental medicine, 2011

Contract 38/2010 Optimising of Er-YAG laser parameters for work with minimal intervention in caries treatment in childhood by “in vitro” experiment

Leading scientist: Assoc. Prof. Maya Rasheva Rashkova, PhD

Research team:

- Assist. Prof. Galina Zhegova, DMD
- Assist. Prof. Yavor Golchev, DMD

Organization unit: MU-Sofia, Faculty of Dental Medicine, Department of Pediatric Dentistry, 1G.Sofiyski St., Sofia 1000, Bulgaria; mayarashkova@mail.bg

RESULTS:

The purpose of the project is to determine the optimal Er-YAG laser parameters (LiteTouch) and to investigate structural and morphological alterations in enamel and dentin, as microleakage of cavity obturations after Er-YAG laser preparation in deciduous and permanent teeth.

Used materials and methods: (1) Scanning Electron Microscope for evaluation of morphology of Er-YAG laser and conventional methods treated dental surfaces on 90 patterns of extracted deciduous and permanent teeth; (2) Optic Microscope (Magnification: 50-100 X) for evaluation of microleakage on 60 patterns of extracted permanent teeth; (3) Structural analyses by Infrared Microspectroscopy on 5 extracted teeth. The results show that the optimal parameters for work with Er-YAG laser (LiteTouch) in enamel are 300mJ/ 20 Hz and in dentin 200mJ/ 20 Hz, and it is recommended additional surface treatment with 37% orthophosphoric acid. Generally, parameters 200mJ/10Hz, 200mJ/20Hz, 300mJ/10Hz and 300mJ/20Hz do not cause spectral and considerable structural changes and in some cases the degree of hydroxyapatite crystallinity increases. Higher energy and pulse repetition can cause structural changes in the dental structure. The degree of microleakage to all restorative materials is

lower or similar for Er-YAG laser prepared cavities in comparison with those prepared by conventional turbine drill. When the composite resin was employed, the degree of microleakage was insignificant, to flowable composites- less than 3 %, resin-modified glass-ionomer cement GIC- 11-17%, at GIC Triage –more than others –36- 45%.

Scientific presentations and publications: Not included

MEDICO-CLINICAL AREA “GRANT 2011”**Contract 19/2011 Comparative macroscopic and CT angiographic examination of Willis circle variations, from the point of view of cerebral protection in aortic surgery****LEADING SCIENTIST:** acad member prof. Vladimir Ovtsharoff, MD, PhD, MSci**RESEARCH TEAM:**

- Prof. Gencho Nachev, MD, PhD, MSci, Department of Cardiac Surgery;
- Assoc. Prof. Stanislav Hristov, MD, PhD, Department of Forensic Medicine;
- Assoc. Prof. Dimka Hinova-Palova, MD, PhD, Department of Anatomy and histology;
- Prof. Adrian Palov, MD, PhD, MSci, Department of Anatomy and histology
- Vesela Stoinova, MD, PhD, University hospital St. Ekaterina, Sofia;
- Assoc. Prof. Dimitar Petkov, MD, PhD, Department of Cardiac Surgery;
- Daniela Todorova-Papantcheva, PhD, Department of General, Experimental and genetic psychology, Sofia University “St. Kliment Ohridski”;
- Assist. Prof. Vassil Papantchev, MD, PhD, Department of Cardiac Surgery;
- Assist. Prof. Alexander Alexandrov, MD, Department of Forensic Medicine

Organization unit: MU-Sofia, Faculty of Medicine, Department of Anatomy and histology**RESULTS:**

The aim of present study was to compare results, obtained via CT angio and routine dissection. Group 1 includes 120 CoWs, examined with CT-angio. Group 2 includes 120 CoW, obtained via routine dissection for medico-legal reasons. In both groups seven evident configurations of CoW that could cause hypoperfusion during uSCP were found namely:

- Type IA – hypo/aplasia of left posterior communicating artery (PComA);
- Type IB – hypo/aplasia of anterior communicating artery (AComA);
- Type IIA – hypo/aplasia of both left PComA and AComA;
- Type IIB – hypo/aplasia of left P1 or right vertebral artery (VA);
- Type IIIA – hypo/aplasia of right A1;
- Type IIIB – hypo/aplasia of both right VA and AComA;
- Type IV – hypo/aplasia of both right A1 and right VA or both right A1 and left P1;

No statistic significant difference was found in neither overall frequency of CoW variations ($P>0.05$), neither frequency of all 7 CoW types ($P>0.05$), neither between the genders ($P>0.05$). Patients with history of neurological dysfunction had significantly higher frequency of CoW variations ($P<0.009$).

Our study shows that results obtained from both CT angio and autopsy are similar and could be compared. Extensive preoperative examination and meticulous intraoperative monitoring of cerebral perfusion during uSCP is required.

Scientific presentations and publications:

- Папанчев В, Стойнова В, Тодорова-Папанчева Д, Грудева В, Палов А, Хинова-Палова Д, Христов С, Александров А, Гошев М, Николов Д, Петков Д, Начев Г, Овчаров В. Вариации на Вилизиевия кръг, важни за мозъчната протекция в аортната хирургия – първични СТ ангиографски данни. Хирургия, 2012 (под печат)

- Папанчев В, Стойнова В, Тодорова-Папанчева Д, Грудева В, Палов А, Хинова-Палова Д, Христов С, Александров А, Гошев М, Николов Д, Петков Д, Начев Г, Овчаров В. Вариациите на Вилизиевия кръг, важни за мозъчната протекция в аортната хирургия – сравнителна оценка на 16- и 320-срезова многодетекторна компютъртомографска ангиография. Рентгенология и Радиология (под печат)
- Papantchev V, Stoinova V, Todorova-Papantcheva D, Paloff A, Hinova-Palova D, Hristov S, Aleksandrov A, Petkov D, Nachev G, Ovtcharoff W. Willis circle variations important for cerebral protection in aortic surgery – a CT angio study in Eastern Europeans. Scripta Sci Med, 2011;43:96
- Papantchev V, Stoinova V, Alexandrov A, Todorova-Papantcheva D, Hristov S, Petkov D, Nachev G, Ovtcharoff V. The role of willis circle variations during unilateral selective cerebral perfusion: a study of 500 circles. Selected by the Programme Committee for presentation at the 26th Annual Meeting, 27-31 October 2012, in Barcelona.
- Papantchev V, Stoinova V, Todorova-Papantcheva D, Groudeva V, Paloff A, Hinova-Palova D, Hristov S, Aleksandrov A, Goshev M, Nikolov D, Petkov D, Nachev G, Ovtcharoff W. Are CT angio and autopsy compatible methods for examination of Willis circle variations, important for cerebral protection in aortic surgery? Selected by the Programme Committee for presentation at the 9th Annual Meeting of the Euro-Asian Bridge, 28-30 September, 2012. Heart Surgery Forum
- Papantchev V, Stoinova V, Todorova-Papantcheva D, Groudeva V, Paloff A, Hinova-Palova D, Hristov S, Aleksandrov A, Goshev M, Nikolov D, Petkov D, Nachev G, Ovtcharoff W. Two rare types of Willis circle's variations, important for unilateral selective cerebral perfusion. Selected by the Programme Committee for presentation at the 9th Annual Meeting of the Euro-Asian Bridge, 28-30 September, 2012. Heart Surgery Forum
- Petkov D, Papantchev V, Stoinova V, Patrikova K, Nachev G. Pulmonary artery dissection - Is it that rare? Circulation (ревизирана версия под рецензия)
- Papantchev V, Stoinova V, Todorova-Papantcheva D, Groudeva V, Paloff A, Hinova-Palova D, Hristov S, Aleksandrov A, Goshev M, Nikolov D, Petkov D, Nachev G, Ovtcharoff W. CT angiographic study of the role of both Willis circle and vertebral arteries during selective cerebral perfusion – a study in 105 patients. Scripta Scientifica Medica, 2012 (submitted)

Contract 48/2011 Molecular genetic examinations of the genes CDKL5 and PCDH19 in severe epilepsies predominantly affecting females

Leading scientist: Assoc. Prof. Petia Stefanova Dimova-Nelchinova, MD, PhD

Research team:

- Assoc. Prof. Albena Todorova, PhD; Dept. of Medical Chemistry and Biochemistry
- Tihomir Todorov, PhD; Medical and Genetic Laboratory “Genica”, Sofia
- Assoc. Prof. Veneta Bojinova-Chamova, MD, PhD
- Assoc. Prof. Sylvia Shopova, DMedPsych; Department of clinical psychology and psychotherapy
- Iliyana Alexandrova, PhD student

Organization unit: MU-Sofia, Faculty of Medicine, Department of Neurology, MBALNP “St. Naum”, Clinic of Child Neurology, 1, “D-r L. Roussev” street, 1113 Sofia; +359 2 9702 232

RESULTS:

We performed the first genetic study for detection of *PCDH19* and *CDKL5* mutations in Bulgaria. Mutations in these two genes are known to cause severe epilepsies predominantly affecting females and having an encephalopathic course. *CDKL5*-related disorder can also show some features overlapping Rett syndrome. Whole sequencing of the genes *PCDH19* and *CDKL5* was performed in 20 female patients with early onset epileptic encephalopathy or *MECP2*-negative Rett syndrome. We did not find any *CDKL5* mutation. We found two novel *PCDH19* mutations - c.2705dupA; p.Asp902Lysfs*6, and c.1091delC; p.Pro364Argfs*4. In the first case, the healthy mother was a heterozygous asymptomatic carrier and is among the very few reported in the literature. The second mutation c.1091delC was *de novo*. In both patients seizures started in infancy and occurred in clusters, mainly provoked by fever. These common clinical features are key points to suspect the diagnosis of *PCDH19*-related epilepsy and proceed with the genetic examination. Our results confirm that *PCDH19* is a major epilepsy gene and has to be considered in the genetic evaluation of early onset epilepsy in females with mental retardation. *CDKL5* genetic examination should be considered in properly selected Rett-like cases with characteristic natural epilepsy course.

Scientific presentations and publications:

- Kirov AV, Dimova P, Todorova A, Todorov T, Bojinova V, Mitev V. Novel *PCDH19* mutations in Bulgarian epilepsy cases. European Human Genetics Conference 2012. Nuernberg, Germany. June 23 - 26, 2012. European Journal of Human Genetics; June 2012; Vol.20 (Suppl 1): page 326 (Poster P12.190).
- Dimova P, Kirov A, Todorova A, Todorov T, Sukhudyayn B, Bojinova V, Mitev V. Pilot study for *PCDH19* gene testing in Bulgaria. Accepted as a poster on the 10th European Congress on Epileptology. London, September 30-October 4, 2012. Poster 119.
- Dimova PS, Kirov A, Todorova A, Todorov T, Mitev V. A novel *PCDH19* mutation inherited from an unaffected mother. *Pediatr Neurol* 2012;46(6): 397-400.

Contract 62/2011 Effects of cannabinoid system on nociception in a model of parkinson disease after 6-hydroxydopamine lesion in rats

Leading scientist: Assoc. Prof. Julia Jordanova Petrova, MD, PhD.

Research team:

- Prof. Lachezar Trajkov, MD, PhD
- Prof. Adriana Bocheva, MD, PhD, Dept. of Pathophysiology;
- Assoc. Prof. Slavina Surcheva, MD, PhD, Dept. of Pharmacology;
- Hristina Nocheva, MD, Dept. of Pathophysiology;
- Ljubomir Trjkov, MD, PhD – Dept. of Physics and biophysics;
- Dimitar Kochev, MD
- Jana Tzvetkova, MD, Dept. of Anatomy and histology;
- Ljudmila Astassidis, student

Organization unit: MU-Sofia, Faculty of Medicine, Dept. of Neurology, 2 Zdrave Str., 1431 Sofia

RESULTS:

The endocannabinoid system is vastly diffused in the CNS. Different neurological diseases, like Parkinson disease (PD), multiple sclerosis and others, are targets of the endocannabinoid therapy. It has a protective effect on the brain and reduces the neuronal death in injuries like toxic overexcitement by glutamate, by decrease of its secretion during oxidative stress generated by ROS, vasoconstriction, etc. CB1-agonists have a protective effect in states of injuries; CB1-antagonists decrease such effect. We didn't find any literature data about interactions between the cannabinoid and the opioidergic systems and their effects on nociception, the changes in the total level of the marker of oxidative stress – glutathione-reductase, in a model of PD. These aims were followed. The results showed that anandamide and AM 251 change nociception in intact and experimental animals with PD and improved the pain sensitivity in PD-affected animals. Naloxone showed a statistically relevant change in pain perception in PD-affected animals compared with the controls. Injected with AM251 it increased pain perception. Anandamide and AM251 decreased oxidative stress to control levels; they also decreased the oxidated and reduced glutathione levels compared with rats with PD. According to the experimental data, the endocannabinoid system improves pain sensitivity and interacts with opioidergic system; it decreases oxidative stress and oxydated and reduced glutathione levels in animals with experimental PD. Experimental data agree with our hypothesis that cannabinoids modulate pain perception in Parkinson disease.

Scientific presentations and publications: Not included

Contract 63/2011 Application of motor evoked potentials for primary motor cortex mapping-characteristics and specificity

Leading scientist: Prof. Marin Belev Marinov, MD, PhD, DSci

Research team:

- Krasimir Minkin, MD, PhD
- Kaloyan Gabrovski, PhD student
- Rositsa Tanova, MD, Dept. of Anesthesiology and Intensive care

Organization unit: MU-Sofia, Faculty of Medicine, University Hospital "St. Ivan Rilski", Department of Neurosurgery, 15 Ivan Geshov Boul., Sofia

RESULTS:

The mapping of the motor cortex by monopolar electrical stimulation and motor evoked potentials (MEP) is a new method in Bulgarian neurosurgical practice. The clinical material consists of 34 patients, operated on in the Department of Neurosurgery, University Hospital "St. Ivan Rilski" between August 2011 and July 2012. In all of them there was at least one cortical motor area exposed during the operation. Successful identification of the primary motor cortex (M-I) was achieved in all cases and there was a significant interpatient variability in the response latency, potential duration and amplitude. MEP from M-I demonstrated strict somatotopy and specificity regarding the muscles activated by stimulation of the different parts of the motor homunculus. Surprisingly, in comparison with similar series in literature depicting a significant number of MEP generation outside M-I, we had such responses in only two cases. In both of them the motor responses were induced by stimulation of the premotor cortex in the opercular part of the inferior frontal gyrus. This area provoked specific activation of tongue and laryngeal muscles with latency higher (mean value 11.2 ms) than the

respective responses from M-I. The difference between latencies was higher than the usual intrapatient MEP variability (3.3 ± 3.7 msec). These potentials showed specificity for the region that generated them, namely the phonological part of Broca's area.

Scientific presentations and publications:

- Gabrovski K, Minkin K, Tanova R et al. Mapping of the pyramidal tract glioma surgery with monopolar electrical stimulation – how far we are? XXI National Conference of Neurosurgery. Varna. 25-28.10.2012, p 53.
- Minkin K, Gabrovski K, Naydenov E et al. Resection of gliomas in the precentral gyrus – technique and results. XXI National Conference of Neurosurgery. Varna. 25-28.10.2012, pp 32-33.
- Minkin K, Dimova P, Gabrovski K et al. Patients with drug-resistant epilepsy and normal MRI – presurgical workup and surgical treatment. XXI National Conference of Neurosurgery. Varna. 25-28.10.2012, pp 42,43.
- Minkin K, Gabrovski K, Tanova R, et al. Gliomas grade II – intraoperative mapping and monitoring techniques for optimal extent of resection. 7-th Black Sea Neurosurgical Congress, Pravets, 17-20.11.2011. pp 28
- Gabrovski K, Minkin K, Marinov M, et. al. Mapping and continuous monitoring of the primary motor cortex and corticospinal pathways with motor evoked potentials. 7-th Black Sea Neurosurgical Congress, Pravets, 17-20.11.2011. pp70,71

Contract 64/2011 Early diagnosis of cognitive impairment and dementia in Essential tremor

Leading scientist: Prof. Latchezar Dintchov Traykov, MD, PhD, DSci

Research team:

- Assos. Prof. Olga Grigorova, MD, PhD
- Assos. Prof. Margarita Raycheva, PhD
- Alexandar Shmarov MD, PhD
- Shima Mehrabian, MD, PhD
- Mariya Ivanova Petrova, MD
- Radka Pavlova, MD
- Silvia Skelina, MD

Organization unit: MU-Sofia, Faculty of Medicine, UH “Alexandrovska”, Department of Neurology, 1 Georgi Sofiiski str., 1431 Sofia, Bulgaria.

RESULTS:

Non-motor manifestations like cognitive deficits are an increasingly recognized feature of ET. However, the exact pattern of cognitive impairment in non demented ET patients and especially mild cognitive impairment in patients with ET are still unclear and subject of considerable controversy. The objective of our present research is to determine the specific cognitive profile of nondemented ET patient, as well as to differentiate the clinical and neuropsychological profile between essential tremor (ET) patients with and without mild cognitive impairment (ET-MCI) in order to find the earliest markers for the development of cognitive impairment in this population. The results showed that compared to cognitive intact (ET-N) patients, ET-MCI patients demonstrated prominent deficits in

some tests measuring different aspects of attention/executive functions (digit span forward and backward, Trail Making Test B-A, MCST), episodic memory (free and total recall of the Free and Cued Selective Reminding Test) and language (phonemic and semantic verbal fluency, BNT). However, there was not a significant difference between ET patients with and without MCI in tests measuring visuospatial and constructional abilities, as well as in age, educational status and tremor severity. In conclusion the widespread deficit in attention/executive functions, language and retrieval of the episodic memory are most prominent features in the profile of mild cognitive impairment in ET patients. More prospective studies are needed to understand the longitudinal course of the earliest cognitive changes in ET and to determine which of them represent a precursor to a more widespread dementia.

Scientific presentations and publications:

- Petrova M, Raycheva M, Zhelev Y, Traykov L. Cognitive profile of nondemented patients with parkinson's disease and essential tremor. The 8th International Congress on Mental Dysfunction & Other Non-Motor Features in Parkinson's Disease & Related Disorders, MDPD 2012, Berlin, Germany, May 3-6 2012 (Oral Presentation)
- Mariya Petrova, Margarita Raycheva, Yavor Zhelev, Olga Grigorova, Latchezar Traykov. "Mild cognitive impairment in essential tremor", the 16th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders, Dublin, Ireland, June 17-21, 2012 (Guided Poster Tour Presentation)

Contract 57/2011: Influence of the melatonin, prolactin and melatonin receptor 1b polymorphisms on the pathogenesis and clinical features of the systemic lupus erythematosus

Leading scientist: Prof. Zlatimir Gospodinov Kolarov, MD, MSc

Research team:

- Prof. Rasho Rashkov, MD, MSc
- Assoc. Prof. Aleksey Savov, PhD
- Dobromir Tanev, MD
- Ralitsa Robeva, MD, PhD

Organization unit: MU- Sofia, Faculty of Medicine, Department of Internal Diseases, UMHAT "St. Iv. Rilski", Clinic of Rheumatology

RESULTS:

Neuroendocrine-immune system is of great importance for the occurrence of autoimmune diseases, and particularly for the development of systemic lupus erythematosus (SLE). Nevertheless, the role of hormones melatonin and prolactin in SLE is poorly investigated. No data concerning the relationships between gene polymorphisms of the melatonin receptor 1B (MTNR1B) and lupus have been published. The present study aimed to clarify the role of melatonin, prolactin and polymorphisms of MTNR1B for the development and clinical features of the SLE. Hormone secretion was studied in 157 women - 111 patients with SLE and 46 healthy controls. 100 healthy females and 107 patients were genotyped for the polymorphisms of MTNR1B gene. Serum melatonin levels were significantly lower, while concentrations of serum prolactin were significantly higher in patients with lupus compared to healthy controls. Melatonin levels were significantly inversely associated with lupus activity, whereas

serum prolactin had no effect on the activity index. MTNR1B polymorphisms were associated with the age of SLE manifestation. They influenced some immunological abnormalities as well as the propensity for development of leucopenia. The results of the present study showed significant relationships between melatonin secretion, MTNR1B polymorphisms and systemic lupus erythematosus.

Scientific presentations and publications:

- Tanev D, Robeva R, Kumanov Ph, Rashkov R, Kolarov Zl. Systemic lupus erythematosus and prolactin. Rheumatology 2013.
- Robeva R, Tanev D, Kirilov G, Stoycheva M, Tomova A, Kumanov Ph, Rashkov R, Kolarov Zl. Decreased daily melatonin levels in women with systemic lupus erythematosus – a short report. Balkan Medical Journal.
- Tanev D, Robeva R, Kirilov G, Stoycheva M, Tomova A, Kumanov Ph, Rashkov R, Kolarov Zl. Melatonin and prolactin secretion in women with systemic lupus erythematosus. Scientific conference of rheumatology (XII round tables). 20-23. 09. 2012. Melia Grand Ermitage Golden Sands, p4.
- Andonova S, Robeva R, Tanev D, Decheva V, Savov A, Tomova A, Kumanov Ph, Rashkov R, Kolarov Z. MTNR1B polymorphism rs10830962 influences the reproductive outcomes in women with systemic lupus erythematosus. The European Human Genetics Conference 2013; Paris, France, June 8-11, 2013.
- Robeva R, Andonova S, Tanev D, Decheva V, Savov A, Kumanov Ph, Rashkov R, Kolarov Z. MTNR1B polymorphism rs10830962 in healthy women and patients with SLE. The European Human Genetics Conference 2013; Paris, France, June 8-11, 2013.

Contract 53/2011 New biomarkers in immunomediated gastrointestina diseases

Leading scientist: Assoc. Prof. Dobroslav Stanimirov Kyurkchiev, MD, PhD

Research team:

- Prof. Iskra Altankova, MD, PhD
- Assoc. Prof. Zoya Spassova, MD, PhD
- Ekaterina Ivanova-Todorova, MD, PhD
- Emilia Panteleeva, MD, PhD
- Assoc. Prof. Hristo Zhelev, MD, PhD
- Raina Shentova, MD, PhD student
- Tsvetelina Mladenova, MD, PhD student

Organization unit: MU-Sofia, Faculty of Medicine, UHAT St. Ivan Rilski, Medical diagnostic laboratory of clinical laboratory and immunology, bul. Akad. Iv. Evst. Geshov 15, 1431; MU-Sofia

RESULTS:

We examined 180 persons – 143 patients with immunomediated gut diseases (Crohn`s disease – CD, ulcerative colitis – UC, celiac disease – Ce, etc.) and 37 persons without gastrointestinal diseases (of them – 25 healthy persons and 12 patients with other diseases). Patient sera were tested for antibodies against deamidated gliadin peptides (anti-DGP), antibodies against *Saccharomyces cerevisiae* (ASCA) and stool samples were tested for fecal calprotectin (FC) by three methods and

fecal lactoferrin (FL). Anti-DGP positive were 100% of patients with Ce and no one with CD and UC patients. ASCA positive were 14,8% of patients with CD and 25,9% - with UC and. FC were positive in 83% of patients with UC, 87% - CD and 37,5% of patients with Ce. Fl were positive in 52% of patients with UC and 54% - CD. We confirm that these new immunological markers are promising in diagnosis of immunomediated gut diseases – anti-DGP are specific for Ce, ASCA are not very sensitive, but they are specific and useful for establishment the diagnosis of chronic inflammatory gut diseases. FC and FL are typical for neutrophils bowel inflammation and they are positive in high percent of patients with CD and UC. FC are more-specific for both diseases than FL.

Scientific presentations and publications:

- Mladenova Ts, Kyurkchiev D, Spassova Z, Altankova I. New clinically significant markers for immunomediated gastrointestinal diseases. Bulgarian Medical Journal 2011, Vol. 5 (3): 11-15.
- Kyurkchiev D, Mladenova Ts, Panova D, Spassova Z. Altankova, I. Antibodies against *Saccharomyces cerevisiae* (ASCA) in patients with Crohn`s disease and ulcerative colitis. Bulgarian Journal of Hepatogastroenterology 2012, 1: 21-24.
- Mladenova TV, Shentova R, Kuyrkchiev, DS et al. Fecal calprotectin – a novel marker for inflammation in chronic bowel disease. International congress of medical science for students and young doctors. Medical University – Sofia, UHAT St. Ekaterina. 3-5.05.2012, p. 150.
- Mladenova TV, Shentova R, Kyurkchiev DS et al. Evaluation of calprotectin in feces by one step card test and two enzyme immunoassays. Autoimmunity 2012 Congress, Granada, Spain, 9-13.05.2012, p.
- Mladenova TV, Michailova S, Spassova ZA et al. Clinical case presentation of patient with common variable immunodeficiency and gastrointestinal disorders. National conference of Clinical Immunology – Primary immunodeficiencies. PID and autoimmunity. Tsigov chark, 8-9.06.2012, p.24.

Contract 42/2011 Insulin resistance and risk of diabetes in patients with osa. Effect of bipap therapy

Leading scientist: Prof. d-r Daniela Stoichkova Petrova, MD, PhD.

Research team:

- Valentin Lozanov, chemist, Department of Chemistry and Biochemistry
- Assist. Prof. Adelina Cakova, MD, Central Clinical Laboratory
- Assist. Prof. Radostina Cherneva, MD, PhD
- Assist. Prof. Radoslav Biluykov, MD
- Assist. Prof. Tzanko Mondeshki, MD
- Assist. Prof. Ventsislava Pencheva, MD
- Prof. Ognian Georgiev, MD
- Assoc. Prof. D-r Daniela Stoichkova Petrova, MD, Clinic Internal Medicine, Clinic of Pulmonology

Organization unit: MU-Sofia, Faculty of Medicine, University hospital “Alexandrovka” Department of Internal Medicine, Clinic of Pulmonology.

RESULTS:

In patients with OSA and BMI>40 plasma resistin levels were higher in patients with diabetes (6,12 ±5,93ng/ml), compared to those with impaired glucose tolerance (IGT) (3,85±2,81ng/ml, p-0,021) and normal glucose metabolism (NGM) (3,77±3,23, p-0,043). Resistin did not differ between patients with IGT and NGM (p-0,954). Resistin plasma levels correlated neither to the clinical parameters (BMI, IRI, HOMA-I, HbA1C, AHI, desaturation index), nor to the biomarkers of oxidative stress and insulin resistance. Free fatty acids (FFA) (0,232>0,177mmol/l, p-0,037) were higher in diabetics in comparison to NGM. HbA1C (6,4>5,6 p-0,003) was higher in patients with IGT in comparison to NGM. IRI was higher in patients with IGT, compared to those with diabetes (31,06>18,92, p-0,006). BiPAP therapy in addition to the standard pharmacotherapy improves the glycaemic control. Plasma resistin levels in OSA patients with BMI>40 are independent of insulin resistance and are not associated with the parameters, characterising the oxidative stress or severity of OSA. Among patients with OSA and BMI>40 resistin and IRI could be used in a multiple panel to discern patients with diabetes from those with IGT. In the same group resistin together with HbA1C could discern patients with diabetes from those with NGM. In OSA and BMI >40 FFA and HbA1C are useful clinical markers to detect the risk of dysglycaemia between patients with NGM and those with IGT. BiPAP ventilation substantiates the effect of the pharmacotherapeutical glycaemic control.

Scientific presentations and publications:

- Cherneva R, Petrova D, Georgiev O, Mitev V et al. The role of resistin in insulin resistance in patients with OSA. Toracal medicine 2012.
- Петрова Д., Чернева Р., Георгиев О. и др. Клинични и биологични маркери за развитие на инсулинова резистентност при ОСА –Торакална Медицина- предадено за печат.
- Cherneva R, Petrova D, Mitev V et al. Resistin as a marker of impaired glucose tolerance in OSA patients. (poster) Annual Congress of European Sleep Research Society, Versai, Paris, 4-8, September,2012.
- Cherneva R, Petrova D, Mitev V et al Clinical parameters and biomarkers for the early detection of impaired glucose tolerance in OSA patients, European Respiratory Society Congress,Vienna,1-5september,2012.

Contract 49/2011 Obstructive sleep apnea and cardiovascular risk in premenopausal women - the role of obesity, PCOS and insulin resistance and the effects of treatment with insulin sensitizers

Leading scientist: Prof. Zdravko Asenov Kamenov MD, PhD, DMSc

Research team:

- Prof. Ognian Georgiev, MD, PhD
- Assist. Prof. Tzanko Mondeshki, MD
- Assist. Prof. Radoslav Biliukov, MD
- Assist. Prof. Antoaneta Gateva, MD
- Assist. Prof. Adelina Tzakova, MD

Organization unit: MU-Sofia, Faculty of Medicine, Department of Internal Diseases, University Hospital Alexandrovska

RESULTS:

In the present study were included 103 women, divided in three groups – group 1 obesity (n=33), group 2 lean polycystic ovarian syndrome - PCOS (n=50) and group 3 obese PCOS (n=20). There were no significant differences in fetuin A, MCP-1 and MPO levels between the three groups. Women with hyperandrogenemia had higher MCP-1 levels, while higher fetuin A was detected in patients with metabolic syndrome. No differences were found in MPO levels in patients with and without visceral obesity, insulin resistance, hypertension, dyslipidemia, menstrual disturbances and metabolic syndrome. We found significantly higher apnea hypopnea index (AHI) in obese women (with or without PCOS) and in lean PCOS women there were no data of obstructive sleep apnea (OSA). Patients with or without OSA significantly differ in the presence of visceral obesity, metabolic syndrome and BMI, but not in OGTT results, lipid profile, blood pressure, testosterone levels, fetuin A, MCP-1 and MPO.

After treatment with metformin there was decrease of body weight. There was significant decrease only of IRI on 0 min of OGTT and HOMA-index.

Scientific presentations and publications:

- Gateva A, Kamenov Z, Mondeshki Ts, Bilyukov R, Georgiev O. Polycystic ovarian syndrome and obstructive sleep apnea. Akush Ginekol (Sofia) 2012.

Contract 40/2011 Prophylaxis,diagnostics and treatment of osteopenia of prematurity

Leading scientist: Assoc.Prof.Boriana Petrova Slancheva, MD, PhD, University Hospital of obstetrics and Gynecology „Maichin dom“, Clinic of neonatology

Research team:

- Stanislava Hitrova-Nikolova, MD
- Lilia Vakrilova, MD, PhD
- Aneta Popivanova, MD
- Jordanka Krasteva, MD, Clinical laboratory,

Organization unit: MU-Sofia, Faculty of Medicine, Dept. of Obstetrics and Gynecology, Clinic of neonatology, 2 Zdrave Str., 1431 Sofia

RESULTS:

Osteopenia of prematurity is metabolic bone disease in newborns weighing less than 1500g, 32 g. w. Objective: Prophylaxis, diagnosis and treatment of the disease. Thirty two mothers and 39 preterm babies were investigated during autumn-winter 2011-2012. Vitamin D levels of the mothers and neonates were registered at birth, and at 8-th week of the infants. Bone metabolism was monitored by calcium, phosphate and alkaline phosphatase at 2-weeks intervals. PTH was measured in the second and 8-th weeks. Significant positive correlation between maternal and umbilical cord 25OH D was found, with distinct drop in the winter. Vitamin D insufficiency was found in 62,5% of the mothers and 38,4% of the infants. The babies had hypophosphataemia ($P < 1,6$ mmol/l) at the second week, correlated with slightly elevated PTH. At the 8-th week PTH was highly elevated with significant positive correlation between vitamin D /phosphorus/ $r=0,353/$, and negative correlation between vit.D /PTH/ $r=-0,581/$. Calcium and alkaline phosphatase were in normal limits. Vitamin D deficiency in women, who gave birth before 32g.w. is a major factor for vitamin D deficiency in infants. PTH, vitamin D and phosphorus at 8-th postnatal week are indicators for osteopenia. Prophylaxis for pregnant women with vitamin D deficiency and early replacement of 25OH D for infants are

necessary. Treatment start- at the second week with oral administration of phosphorus, vitamin D-1320 UI and dosage adjustment at 8-ht week.

Scientific presentations and publications:

- Hitrova S, Slancheva B, Popivanova A et al., Osteopenia in children with low weight and extremely low-maintenance, Second National Congress of Neonatology with international participation Plovdiv 13-15.10.2011g.str.53
- Hitrova S, Popivanova A, Vakrilova L et al. Vitamin D levels in maternal-VLBW infants pairs XXIII European Congress of Perinatal Medicine, France, Paris 13-16 June, 2012 Wab1914393 page 14
- Hitrova S, Slancheva B, Nikolov A et al: Levels of vitamin D in mothers and their newborns with low and extremely low weight. Under print in the journal Obstetrics and Gynecology 7/2012.
- Hitrova S, Slancheva B, Popivanova A et al: Osteopenia in children with low and extremely low birth weight, diagnosis and treatment. Under print in the journal Obstetrics and Gynecology 7/2012.

Contract 50/2011 Role of fecal calprotectin as a non-invasive marker of intestinal inflammation in children and adolescents under 18 years of age. Comparison of the classic ELISA-based method with the new rapid tests for calprotectin

Leading scientist: Assoc. Prof. Christo Zhelev Zhelev, MD, PhD

Research team:

- Emilia Panteleeva, MD, PhD
- Penka Yaneva, MD
- Mila Baycheva, MD
- Raina Shentova, MD, PhD student

Organization unit: MU-Sofia, Faculty of Medicine, Department of Pediatrics; Specialized Hospital for active treatment of children diseases - Sofia, Department of gastroenterology

RESULTS:

54 patients were included in the study: 24 children with inflammatory bowel diseases (IBD) – Crohn's disease or ulcerative colitis; 15 children with other types non-infectious intestinal diseases and control group, comprising 2 children with functional bowel disorders and 13 healthy children. Fecal calprotectin (FC) was assayed by ELISA method and using a Quantum Blue[®] rapid test. The mean FC concentration in all patients with intestinal mucosa inflammation was significantly higher than the mean concentration found in patients with functional bowel disorders and healthy controls ($p < 0,01$). FC concentrations in patients with functional bowel disorder and healthy controls were indistinguishable. IBD patient that had undergone recent surgery displayed score similar to controls. The mean FC calprotectin concentration in IBD patients was significantly higher as compared to patients with other non-infectious intestinal diseases ($p < 0,01$) and control group ($p < 0,01$). Quantum Blue[®] calprotectin levels correlated well with results derived from standard ELISA assays ($r = 0,74$, $p < 0,01$). FC is a high sensitive but not disease specific marker of intestinal inflammation. FC

concentration can be a useful noninvasive screening test in children suspected for IBD. The Quantum Blue[®] rapid test is a method of choice for fast and reliable determination of fecal calprotectin levels.

Scientific presentations and publications: Not included

Contract 55/2011 Relationship between some bone metabolism markers and metabolic control in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus

Leading scientist: Assoc. Prof. Maia Mincheva Konstantinova MD, PhD

Research team:

- Radka Savova, MD, PhD
- Margarita Arshinkova, MD, PhD
- Ass. Prof. Kalinka Koprivarova, MD, PhD
- Olga Slavcheva, MD, PhD student
- Prof. Georgi Kirilov, MD, PhD, Department of Endocrinology
- Julia Staykova, MD, Department of Pediatrics
- Deyan Prodanov, Nettera

Organization unit: MU-Sofia, Faculty of Medicine, University Pediatric Hospital, 11 Acad. Ivan Geshov str., 1606 Sofia

RESULTS:

The aim of our project is to examine the levels of some markers of bone metabolism (beta cross laps and bone-specific alkaline phosphatase) and IGF-1 in children with type 1 diabetes (DM) in order to determine if there is any relationship between the examined markers and the glycemic control (HbA1c) and/or the duration of the disease. A cross-sectional study of 53 patients with type 1 diabetes (29 males and 24 females) aged $11,38 \pm 4,03$ years and duration of the disease 6,31 years (0 to 16 years). We have divided the patients into 2 groups according to HbA1c level: <9%-favorable control (n= 18) and $\geq 9\%$ -poor control (n=35) and into 4 groups according to disease evolution: newly diagnosed and with duration of diabetes <5years, 5-10 years and >10years. This is the first study of its kind conducted among Bulgarian children with type 1 DM. We did not find any significant difference between IGF-1 and beta cross laps levels and HbA1c and/or the duration of diabetes. This finding is in consent with other similar studies. We found that the metabolic control influences bone formation process in children with type 1 DM but only of male gender. This could be explained by the action of some other factors (puberty timing, hormonal).

Scientific presentations and publications:

- Slavcheva O, Konstantinova M et al. Bone Turnover Markers in Children and Adolescents with type 1 diabetes mellitus. 38th ISPAD Annual Meeting, Istanbul, Turkey 10-13th October, P-323-073.

Contract 58/2011 Clarification the cytokine profile during chronic HBV infection and its change before and during a standard antiviral treatment (PEG-IFN alfa 2a and NUC) and seeking opportunities for shortening the duration of treatment

Leading scientist: Prof. Krasimir Antonov Antonov, MD, PhD, DSci

Research team:

- Prof. Lyudmila Vladimorova, MD, PhD, DSci
- Assoc. Prof. Aneta Ivanova, MD, PhD
- Nina Nikolova, PhD student

Organization unit: MU-Sofia, Faculty of Medicine, Dept. of Internal Medicine, MHAT St. Ivan Rilski, 15 Acad. Iv. Geshov bld., 1431 Sofia

RESULTS:

The aim of our study was to investigate the cytokine profile, in particular the role of IL-10 during chronic HBV infection and its change during the standard antiviral treatment. We followed thirty-two patients with chronic HBV infection (7 women, 25 men) mean age 42 years (24-62) receiving a standard therapy (Peg-IFN alpha 2a or NUC). In HBeAg +/- neg. patients baseline IL-10 levels were higher than in HBeAg +/- pos. More severe liver disease (advanced fibrosis) was associated with higher baseline levels of IL-10. We found a correlation between cytolytic activity and baseline levels of IL-10 which is more significant in HBeAg +/- neg. patients. In this group the cytolytic activity is higher than in HBeAg +/- pos. During the treatment the correlation between ALAT and IL-10 retained only in NUC- treated patients, probably due to inhibition of viral replication without change in local immunity. The correlation during IFN treatment disappeared probably due to involvement of immune mechanism (inhibition of IL-10 in the presence of IL-12).

Scientific presentations and publications: Not included

Contract 54/2011 Primary lung sarcomas and sarcomatoid carcinomas – an immunohistochemical evaluation on surgically resected specimens

Leading scientist: Assoc. Prof. Emil Josifov Astrukov, MD, PhD

Research team:

- Assoc. Prof. Yanina Slavova, MD, PhD
- Prof. Danail Petrov, MD, PhD, DSci
- Vladimir Stanoev, MD

Organization unit: MU-Sofia, Faculty of Medicine, Clinical center for pulmonary diseases, University hospital for pulmonary diseases “Saint Sofia”, 19 Acad. Iv. Geshov blv, 1431 Sofia

RESULTS:

The study included 59 rare lung tumors—18 primary lung sarcomas (PLS) and 39 sarcomatoid cancers (SC). Results from clinical indicators: 1) PLS patients are 10 years younger than SC patients, ($p=0.024$); 2) PLS are more frequent in women, SC are more frequent in men, ($p=0.001$); 3) Peripheral lesions are 1.5 more often. The mean frequency of occurrence of various components of pleomorphic carcinoma in our study are: 42% of cases has squamous cell carcinoma (SCC) component; 34% - adenocarcinoma (Ad) component; 10% - combined (SCC&Ad); 2.6% - large cell carcinoma component; 71% - giant cells; 92% - spindle cells. In 10.5% of cases the pleomorphic carcinoma is consisted only of spindle and giant cells. Tumors are with mean size of 6 cm; tumors bigger than 3 cm are 4.5 times more frequent. Lymph nodes metastases are found in 17.6% of PLS and in 34.2% of SC. PLS are equally in early and in advanced stages, and SC are more frequent in early stage. Cytokeratin expression is focal in 50% of cases of PLS, while 98% of cases of SC are with expression in mean

90% of tumor cells – evidence for the epithelial origin of cells and is associated with lymph node metastases ($p < 0.05$). Desmin expression is found in 10% of cases, in an average 37.5% of tumor cells – with a statistically significant lower number of expressing cells in SC compared with PLS ($p < 0.05$) and a larger number of expressing cells in advanced stage ($p < 0.05$). CD15 expression is found in 61% of SC, but none is found in PLS cases ($p < 0.01$). Greater percentage of expressing cells are found in cases with lymph node metastases – CD15 has a prognostic value.

Scientific presentations and publications:

- Yurokova V, Ivanov S, Slavova Y et al. Pulmonary epithelioid haemangioendothelioma a cause for syndrome of middle lobe. Thoracic medicine, 2009; 2(1):40-43.
- Slavova Y, Mihova A, Dikov T et al. Primary malignant peripheral nerve sheath tumor of the lung. 19th European Respiratory Society Annual congress 2009, Vienna, Austria, 12-16 September 2009. Eur Respir J, 2009; 34, supp 53: 386-386.
- Youroukova V, Ivanov S, Petrov D et al. Pulmonary epithelioid haemangioendothelioma a cause for syndrome of middle lobe. 19th ERS Annual congress 2009, Vienna, Austria, 12-16 September 2009. Eur Respir J, 2009; 34, supp 53: 485-485.

Contract 44/2011 molecular-cytogenetic and molecular-biologic changes in chronic and accelerated phases of chronic myeloid leukemia

Leading scientist: Asoc. Prof. Evgueniy Alexandrov Hadjiev, MD, PhD

Research team:

- Asoc. Prof. Ljubomir Mitev, MD, PhD, Clinical Laboratory and Immunology, Military Medical Academy, Sofia
- Temenujka Boneva, MD, Clinical Laboratory and Immunology, Military Medical Academy, Sofia
- D-r Milena Velizarova, MD, PhD, Clinical Laboratory and Clinical Immunology, Central Clinical laboratory, Sofia
- Verginia Uzunova, biologist, Clinical Laboratory and Immunology, Military Medical Academy, Sofia
- Asoc. Prof. Julijan Rajnov, MD, PhD, Clinic of hematology and oncology, Military Medical Academy, Sofia
- Asoc. Prof. Ivan Gigov, MD, PhD, Clinic of hematology and oncology, Military Medical Academy, Sofia

Organization unit: MU-Sofia, Faculty of Medicine, Dept. of Internal Medicine, University Hospital “Alexandrovska”, Clinic of hematology, 1 G. Sofiiski Str., 1431 Sofia

RESULTS:

Translocation t(9;22)(q34;q11) was established in 5 of 9 (56%) cases by conventional cytogenetic analysis and bcr/abl fusion gene was proved by FISH in all of them with 100% clonality. Three of patients were in cytogenetic remission with normal karyotype, but in two of them we recorded bcr/abl fusion signals in 2% and in 24% respectively. We found different alterations of tumor-suppressor genes ATM, p16 and p53 in 5 of CML cases. ATM was deleted in 5 of 9 cases (56%). P16 was deleted in 2 cases: one with monoallelic and other with mono- and biallelic deletions.

p53 was deleted in one patient. We recorded additional fluorescence signal (3G) in patient N7 from tabl.2, suggesting the presence of duplication or amplification of genetic material on chromosome 17p. In all patients the chromosome abnormalities were presented in minor clones (2-9%). In one patient with compound translocation t(9;22;21) biallelic deletions of ATM and p16 was observed.

Scientific presentations and publications:

- Velizarova M, Mitev L, Boneva T, Hadjiev E. Molecular-cytogenetic abnormalities in the evolution of chronic myeloid leukemia. Bulgarian medical Journal (in press).
- Velizarova M, Mitev L, Boneva T, Hadjiev E. Molecular spectrum of genetic alterations in chronic myeloid leukemia in transformation. VIII National conference of clinical laboratory, Borovetz, 27-29 September, 2012.
- Mitev L, Velizarova M, Boneva T, Gigov I, Rajnov J, Hadjiev E. Cytogenetical changes of ATM, p16 and p53 in chronic and accelerated phases of chronic myeloid leukemia. Clin Transf Hematol, 67 (1-2):76-78.

Contract 15/2011. The role of non-invasive ventilation in patients with heart failure and OSA

Leading scientist: Prof. d-r Vanio Ivanov Mitev, MD, PhD, MSc.

Research team:

- Valentin Lozanov, chemist
- Assist. Prof. Adelina Cakova, Central Clinical Laboratory
- Assist. Prof. Radostina Cherneva, PhD, Clinic Internal Medicine, Clinic of Pulmonology
- Assist. Prof. Radoslav Biluykov, Clinic Internal Medicine, Clinic of Pulmonology
- Assist. Prof. Tzanko Mondeshki, Clinic Internal Medicine, Clinic of Pulmonology
- Assist. Prof. Ventsislava Pencheva, Clinic Internal Medicine, Clinic Pulmology
- Assist. Prof. Emil Manov, Clinic Internal Medicine, Clinic of Cardiology
- Prof. D-r Ognian Georgiev, MD Clinic Internal Medicine, Clinic of Pulmonology
- Assoc. Prof. Daniela Petrova, MD, Clinic Internal Medicine, Clinic of Pulmonology

Organization unit: MU-Sofia, Faculty of Medicine, Department of Chemistry and Biochemistry, Laboratory of Analysis and Synthesis of Bioactive substances

RESULTS:

Urinary levels of 8-isoprostanes and plasma levels of resistin (6,92ng/ml vs 2,78ng/ml) were significantly higher in the group with mild systolic dysfunction in comparison to the controls with preserved EF. Neither resistin plasma levels, nor urinary concentration of 8-isoprostanes were associated with BMI, obesity, HOMA-I, or OSA severity. Resistin plasma levels decreased as a result of the BiPAP therapy after three months follow-up - (8,53 vs 4,16ng/ml, p-0,012). The same could be observed in urinary levels of 8-isoprostanes - (8,53 vs 4,16ng/ml, p-0,012). Urinary 8-isoprostanes and plasma resistin levels are independent of insulin resistance and severity of OSA. They may be indicative of early myocardial damage and could help the monitoring of the effect of BiPAP therapy. Their value as screening markers as well as their significance as risk factors for future cardiac events should further be explored and validated in larger studies.

SCIENTIFIC PRESENTATIONS AND PUBLICATIONS:

- Cherneva R, Georgiev O, Petrova D, Mondeshki Ts, Ruseva S, Cakova A, Mitev V. Resistin - the link between adipose tissue dysfunction and insulin resistance in patients with obstructive sleep apnea. J Diab Metabol Dis 2013, 12:1-10.
- Cherneva R, Biluykov R, Mondeshki Tz et al Adipocytokines and cardiac remodeling. The role of resistin in OSA patients. Bulgarian Cardiology.
- Cherneva R, Cakova A, Mitev V et al. The role of BIPAP ventilation on NT-pro-BNP, isoprostanes and free fatty acids in heart failure patients with OSA. Annual Congress of European Sleep Research Society Versai, Paris, 4-8, September, 2012
- Cherneva R, Cakova A, Mitev V et al. Resistin as a marker of impaired glucose tolerance in OSA patients. Annual Congress of European Sleep Research Society, Versai, Paris, 4-8, September, 2012.
- Cherneva R, Cakova A, Mitev V et al Clinical parameters and biomarkers for the early detection of impaired glucose tolerance in OSA patients, European Respiratory Society Congress, Vienna, 1-5september, 2012.

Contract 18/2011 Early Cognitive Impairment in Patients with Arterial Hypertension

Leading scientist: Assoc. prof. Kiril Lubenov Naydenov, DSc

Research team:

- Assist. Prof. Teodora Yaneva-Sirakova, MD, Department of Internal Medicine
- Prof. Vanio Mitev, MD, PhD, DSc
- Prof. Latchezar Traykov, MD, PhD, DSc, Department of neurology
- Prof. Rumiana Tarnovska-Kadreva, MD, PhD, Department of Internal Medicine
- Prof. Ivo Kremenski
- Assoc. prof. Radka Kaneva
- Reni Cveova

Organization unit: MU-Sofia, Faculty of Medicine, Department Medical Chemistry and Biochemistry

RESULTS:

108 patients with treated arterial hypertension were studied during the follow-up. 17 of them were carriers of a high risk dementia allele of ApoE. There wasn't any significant difference in the mean values of blood pressure and the neuropsychological tests between the groups of the ApoE4 carriers and the rest. Consequently, there may be other factors or combination of them, which play the leading role for cognitive impairment (CI) development in the everyday practice. On the other hand, patients with suboptimal blood pressure control are with clinically manifested CI. Thus, both high and very low values are potential risk factors for CI. We showed that cardiovascular risk factors and primarily arterial hypertension have the leading role for CI development and the existence of some genetic basis is only a predisposing factor for deterioration. Genetic testing for mild CI is not justified in the everyday practice. The screening for cardio-vascular risk factors is the cornerstone in the screening for mild CI. CI deterioration that is above the expected for the age, despite the control measures for the cardio-vascular risk factors, needs stricter control and early detection while there is still a potential for reversal.

Scientific presentations and publications:

- Yaneva-Sirakova T, Tarnovska-Kadreva R, Traykov L. Arterial hypertension. Cognitive impairment. Bulgarian neurology. 2011; 3: 143-6
- Yaneva-Sirakova T, Tarnovska-Kadreva R, Traykov L. Cognitive impairment in hypertensive patients with suboptimal control. Bulgarian Neurology. 2012; 1: 34-9.
- Yaneva-Sirakova T, Tarnovska-Kadreva R, Traykov L. Early cognitive impairment sex difference in treated hypertensive patients. Alzheimer's Association international Conference. Paris, France. 16-21. July. 2011. P3-333, S62

Contract 52/2011 Central aortic pressure and early cognitive impairment in patients with arterial hypertension

Leading scientist: Prof. Dr. Rumiana Sabtcheva Tarnovska-Kadreva, MD, PhD.

Research team:

- Assist. Prof. Teodora Yaneva-Sirakova, MD, PhD student
- Prof. Lachezar Traykov, MD, PhD, DSci, Dept. of Neurology

Organization unit: MU-Sofia, Faculty of Medicine, University hospital "Alexandrovska", Cardiology clinic

RESULTS:

In order to conduct effective timely prophylaxis of cognitive impairment, it is vital to elucidate the correspondence of specific, sensitive and easily accessible diagnostic methods (neuropsychological tests, various methods for blood pressure measurement) with highly specialized and difficult accessible ones (like computer-tomography, central aortic pressure). Every attempt to find such correlation adds some information and opens questions for future research. There is an inverse correlation ($r=-0,283$, $p=0,017$ for MoCA and $r=-0,241$, $p=0,044$ for MMSE) between central aortic pulse pressure and the results from the neuropsychological tests. Patients with cognitive impairment are with significantly ($p=0,016$) higher central pulse pressure values, than those without cognitive impairment. It seems logical to seek correlation between central aortic blood pressure and computer-tomography image, but our study couldn't find proofs for its independent existence in patients with arterial hypertension and concomitant cardiovascular risk factors. Central aortic pulse pressure is an important new risk factor for the development of cognitive impairment. The attempts to find how it could be affected with regards to target organ damage prophylaxis should continue in studies with larger population.

Scientific presentations and publications:

- Yaneva-Sirakova T, Tarnovska-Kadreva R, Traykov L. The role of central aortic pressure for small vessels' dysfunction and the development of cognitive impairment. Bulgarian Neurology. 2012; 12(1): 21-6.
- Yaneva-Sirakova T, Tarnovska-Kadreva R, Traykov L. Early vascular aging syndrome. Cardiovascular diseases. 2012; 43: 37-45.
- Yaneva-Sirakova T, Tarnovska-Kadreva R, Traykov L, et al. Cognitive impairment and computer-tomography image in patients with arterial hypertension - preliminary results. Bulgarian Radiology. 2012; 4 (in press).

- Yaneva-Sirakova T, Tarnovska-Kadreva R, Traykov L. Central aortic pulse pressure as a risk factor for cognitive impairment. Bulgarian Journal of Cardiology 2013; 1 - in press (paper in English).
- Yaneva T, Tarnovska R, Traykov L. Blood pressure control and early cognitive impairment. Artery 2011. Paris, France 13-15 Oct.2011. Artery Research. 2011; 5(4): 180.
- Yaneva T, Tarnovska R, Traykov L. The role of pulse pressure for cognitive decline in hypertension. Artery 2011. Paris, France 13-15 Oct.2011. Artery Research. 2011; 5(4): 151.

Contract 59/2011 Detection of HFE gene mutations in patients with chronic liver disease with concomitant iron overload syndrome

Leading scientist: Prof. Lyudmila Mateva Vladimirowa, MD, PhD, DSci

Research team:

- Assoc. Prof. Radka Kaneva, DSci
- Daniela Dacheva
- Assist. Prof. Aneta Ivanova, MD, PhD
- Assist. Prof. Radina Ivanova- Boynova, MD, PhD, Laboratory of Clinical pathology
- Sonya Dragneva, MD

Organization unit: MU-Sofia, Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, UMBAL “St. Iv. Rilski” Sofia, 15 Iv. Geshov blvd. Sofia 1431

RESULTS:

In many European countries patients with heterozygous HFE gene mutation present with iron overload syndrome that renders researchers to investigate their role in the pathogenesis of this syndrome in patients with chronic liver disease. In this study we included 41 patients (m:27; g:14) mean age 54,4 14,1years. Genomic DNA was isolated from peripheral blood and exons 2 and 3 of HFE gene were sequenced. H63D mutation was found in 31,7%(n=13). S65C mutation was revealed in 4,9 %(n=2). A nucleotide substitution in intron c.340+4T>C was detected in 70,7% (n=29). C282Y mutation was found in 4,9%(n=2). A nucleotide substitution in intron c.892+47G>A was discovered in 22%(n=9). This substitution could not be found in genetic databases thus its effect is unknown. A nucleotide substitution in intron c.893-44T>C was revealed in 26,8%(n=11). Homozygotes for C282Y mutation were not unveiled in the investigated population, but 2 compound heterozygotes C282Y/H63D were detected with frequency similar to that in literature – 4,9%. No relationship was found between heterozygous mutations of HFE gene and parameters of iron metabolism. Our study proved the presence and type of heterozygous HFE gene mutations and intronic substitutions carriership in Bulgarian patients with iron overload syndrome in chronic liver disease.

Scientific presentations and publications: Not included.

Contract 31/2011 Effect of chronic exposure to stress on some indices of the gonadal axis and acute phase response in clinically healthy men

Leading scientist: Assoc. Prof. Maria Koleva Todorova, MD, PhD

Research team:

- Assoc. Prof. Konstantin Ramshev, MD, PhD, Military Medical Academy, Sofia.
- Assoc. Prof. Ljubomir Aleksiev, MD, PhD, Military Medical Academy, Sofia
- Dr. Zorka Ramsheva, MD, Military Medical Academy, Sofia
- Prof. Marta Baleva, MD, DSci, Clinic of Clinical Immunology
- Prof. Zdravko Kamenov, DSci, Dept. Of Internal Diseases

Organization unit: MU-Sofia, Faculty of Medicine, Department of Pathophysiology, 2 Zdrave Str., 1431, Sofia

RESULTS:

The aim of the present study was to evaluate to what extent the stress in peacekeeping missions affects some anthropometric indices, hormones of the gonadal axis and acute phase proteins. Thirty nine clinically healthy men with mean age 30.6 ± 5.9 years, who participated in a 6 months mission were included in the study. Before and after mission were determined some anthropometric indices (height, weight, BMI, waist, waist/hip and waist/stature ratio), and also fasting blood glucose (FBG), insulin, hs CRP, prolactin, luteinizing hormone (LH), sex hormone-binding globulin (SHBG), free testosterone (FT) and total testosterone (TT). Blood serum samples for the biochemical analyses were taken between 8 and 10 a.m. after overnight fasting. Results after mission showed: significant increase of weight, BMI, waist, waist/hip and waist/stature ratio. The mean values of FBG were not changed, while the values of insulin, HOMA index and hsCRP were significantly higher. TT, FT, SHBG and prolactin did not change significantly after mission, although an insignificant tendency for decrease of TT, FT and SHBG and increase of prolactin were noticed. LH showed a significant increase after mission. These results contribute to the elucidation of some metabolic and hormonal alterations during long-term stress, which are associated with an increased future cardiovascular risk. The determination of some unfavorable metabolic changes which can be modified recommend an appropriate preventive or interventional approach.

Scientific presentations and publications: Not included.

Contract 45/2011 Comparative Study of Adult Growth Hormone Deficiency Syndrome of Tumor and Non-tumor origin

Leading scientist: Prof. Georgi Kirilov Georgiev, MD, PhD

Research team:

- Prof. Sabina Zacharieva, PhD
- Ivayla Uzunova, PhD Student

Organization unit: MU-Sofia, Faculty of Medicine, Clinical Centre of Endocrinology and Gerontology, USHATE "Acad. Ivan Pentchev", Department of hypothalamo-pituitary, adrenal and gonadal diseases, 2 Zdrave Str., 1431 Sofia

RESULTS:

A number of 110 patients with hypopituitarism and/or hypothalamo-pituitary tumors, both adult- and childhood-onset, were recruited in the first study on adult growth hormone deficiency syndrome in Bulgaria. A discordance between the IGF-1 level (normal or low) and the final AGHD diagnosis (proved or rejected) after conducting the stimulation test was found in 1/3 of the patients who underwent the ITT (n=17). Nevertheless, after distributing all of the enrolled patients in

subgroups according to their IGF-1 level and somatotrophic status, it was demonstrated that IGF-1 could be used as a relevant predictive marker of GHD. In 17% of the patients it was practically impossible to assess the GH secretory function utilizing the diagnostic methods currently available. GHD was confirmed in 82 of the examined patients, 31.7 % of whom were with metabolic syndrome as well. The latter had a significantly higher prevalence in the adult-onset hyposomatotropism subgroup (42.6%) in comparison with the childhood-onset GHD subgroup (10.7%). Hypertriglyceridemia and low HDL-cholesterol levels were the most frequent metabolic disturbances, whereas impaired glucose tolerance and high blood pressure were far less prevalent, without any significant gender differences. Comparing the GHD patients with the subjects having 2 pituitary hormonal deficits and low IGF-1 levels (but without firmly established GHD), no significant difference in their metabolic and cardiovascular risk profile was found.

Scientific presentations and publications:

- Uzunova I, Kirilov G, Zacharieva S. Clinical and Laboratory Characteristics of the Adult Growth Hormone Deficiency Syndrome (a preliminary report). X National Congress of Endocrinology. Plovdiv. 11-14 April 2013.

Contract 46/2011 PROP-1 mutations among bulgarian patients with hyposomatotropism. genotype / phenotype correlations

Leading scientist: Assoc. Prof. Iva Hristova Stoeva, MD, PhD

Research team:

- Ani Aroyo, MD
- Shina Pashova, master
- Assoc. Prof. Alexei Savov, PhD, Dept of obstetrics and gynecology
- Radoslava Grozdanova, master. University of Sofia "St Kliment Ohridski".
- Silvia Andonova, master, Dept of obstetrics and gynecology
- Prof. Georgi Georgiev, MD, PhD, Clinical center of endocrinology
- Ivaila Uzunova, master, Clinical center of endocrinology

Organization unit: MU-Sofia, Department of Paediatrics, University Paediatric Hospital Sofia "Prof. Ivan Mitev"

RESULTS:

Forty one patients with congenital multiple pituitary deficiencies including GHD (13 females, 28 males, aged 16.6 ± 11.7), were selected out of 67 with short stature & associated pituitary deficits (23 females, 44 males, aged 14.5 ± 11.3). Phenotype based on auxology, bone age, hormonal tests (GH, TSH, fT4, Prl, LH, FSH, T, E2-Delfia®, BP3, salivary cortisol-Elisa, IGF1 Elisa & IRMA), hypothalamus-hypophyseal MRI & CAT scan. PROP-1 studies (DNA extraction; PCR; mutational strategy: Bcg1 restriction, followed by direct sequencing exon 2, 1, 3). The allele frequency of PROP1 mutations was 12.2%-all in exon 2 (11 % 150delA, 1.2% 301-302delAG). Polymorphisms: exon 1: 27T>C (43.9%); 59A>G (90.2%); 109+3G>A (37.8%); exon 3: 424G>A (19.5%); 425C>T (2.2%); *52G>A (1.2%); *120C>T (1.2%); *123T>C (1.2%); 616T>C (90.2%). The compound heterozygote (150delA/301-302delAG) phenotype (a boy with isolated absolute GHD <2yrs, subsequent TSH & gonadotropin deficiencies, early onset <20yrs secondary hypocorticism and anterior pituitary

hypoplasia) differs from that in 150delA homozygotes (3 males, 1 female with GH&TSH deficiencies at diagnosis, no spontaneous puberty, no secondary hypocorticism <30yrs). IGF1 analysed by IRMA and two Elisa assays were significantly correlated; closest to the IRMA gold standard were IGF1 measured by indirect sandwich Elisa. Only two known as “hot spot” mutations in exon 2 (most common 150delA) were found in 5 patients, corresponding to allele frequency of 12.2%. The significance of multiple polymorphisms alone or in conjunction with mutation(s) remained unclear. The mutational PROP-1 screening is offered as an etiological diagnostic tool for Bulgarian pts with congenital hypopituitarism.

Scientific presentations and publications:

- Stoeva I, Aroyo A. Combined pituitary hormone deficiency и transcription factor profet of PIT-1 (PROP-1). *Endocrinologia*, 2012; 17(7): 219-231.
- Stoeva I, Agova-Hadjidekova S, Grosdanova R et al. Coexistence of holoprosencephaly 5 (HPE5) and chromosome 22q13.3 deletion syndrome in a boy with growth retardation. 51-st ESPE Annual Meeting Leipzig, September 2012, *Hormone Research in Paediatrics*, 78, 2012, S1, 12, 213-214. IF 2.4
- Stoeva I, Kostova A, Agova-Hadjidekova S et al. Growth Hormone Deficiency, associated with solitary median maxillary central incisor (SMMCI), skeletal deformities and ocular anomalies. 51-st ESPE Annual Meeting Leipzig, September 2012, *Hormone Research in Paediatrics*, 78, 2012, S1, 12, 306. IF 2.4
- Aroyo A, I Stoeva I, Pashova S et al. Congenital sporadic panhypopituitarism and pituitary hypoplasia in a prepubertal boy, without PROP-1 mutations. 51-st ESPE Annual Meeting Leipzig, September 2012, *Hormone Research in Paediatrics*, 78, 2012, S1, 12, 307, EPO – 213.
- Stoeva I, Grosdanova-Emilova R, Andonova S et al. Results of the PROP-1 Mutational Screening in Bulgarian patients with combined pituitary hormone deficiency. 43rd Pfizer International Symposium on Endocrinology and Metabolism, Rome, 2011.
- Stoeva I. Significance of IGF-1 and IGFBP3 3a for the diagnosis and follow- up of treatment in children and adolescents with hyposomatotropism. Scinetific conference of BNSDE, 2011, “Contemporary algorithms for diagnosis, treatment and follow up of patients, treated with recombinant growth hormone” oral presentation
- Stoeva I. Consensus guidelines for diagnosis and treatment of growth hormone deficiency (GHD) in children and adolescents: complied statement of the scientific society for studying the growth hormone. Scinetific conference of BNSDE, 2011, “Contemporary algorithms for diagnosis, treatment and follow up of patients, treated with recombinant growth hormone” oral presentation

Contract 60/2011 A link between serum levels of vitamin D and the metabolic control in type 2 diabetes patients on oral antidiabetic treatment

Leading scientist: Professor Dr. Mihail Anguelov Boyanov, DScMed.

Research team:

- Assist. Prof. Deniz Bakalov
- Assist. Prof. Adelina Tsakova, Dept. of Clinical Laboratory and Immunology

- Vanja Marinova, Grozeva, MHAT Alexandrovska
- Raliza Valentinova Mekova, Department Internal Medicine

Organization unit: MU-Sofia, Faculty of Medicine, Department Internal Medicine, UMHAT “Alexandrovska” Sofia, Clinic of Endocrinology and Metabolism

RESULTS:

100 type 2 diabetes patients participated. 56 were women with a mean age of 59 years and a mean diabetes duration of 9.8 ± 6.3 years, 44 were men – mean age 58 years, mean diabetes duration 7.7 ± 4.5 years. Blood and urine samples were collected for measurements of serum 25-(OH)- Vitamin D Total (immunotest, Roche Diagnostic) and iPTH (electro-hemiluminescent analysis), as well as serum and urine levels of calcium and phosphates, creatinine and glomerular filtration rate (Cobas Integra analyzer), glycated hemoglobin A1c, lipid profiles, beta-crosslaps and others. 81.9 % of the men had vitamin D deficiency, and 98.3 % of the women. One man only had vitamin D sufficiency (2.2 %). Vitamin D insufficiency was found in 15.9 % of men and 1.7 % of women. We did not find a correlation between vitamin D levels and glycated hemoglobin A1c or the lipid profile, but only with serum calcium and phosphates. The stratification according to the vitamin D levels did not display additional trends. Practically all diabetes patients have vitamin D insufficiency or deficiency and would benefit from active prevention with adequate supplementation.

Scientific presentations and publications: Not included

Contract 61/2011 Study in endemic areas, Sofia-city and field - biological characteristics of the Trichinella strains and immunoassays

Leading scientist: Professor Dr. Kamenna Marinova Vutova, MD, PhD

Research team:

- Svetlozara Petkova, PhD, BAS
- Valeri Velez, MD
- Zafer Ahmed Sabit, MSc, DepIII. of Biology
- Prof. Majda Tiholova, MD, PhD

Organization unit: MU-Sofia, Faculty of Medicine, Dept. of Infection diseases, Parasitology and Tropical medicine, 2 Zdrave Str., 1431 Sofia

RESULTS:

In the winter of 2011 – 2012, a small outbreak was diagnosed in the village Musomishte - 9 patients infected with trichinellosis, consumed sausage made from boar meat. The research of the sausage revealed Trichinella larvae, whose form was determined - *T. britovi* using krosbridging methods and multiplex PCR. In three of the patients outbreak was reported, there were typical clinical symptoms with high eosinophilia. The humoral immune response was studied - the quantification of the three classes of immunoglobulins (IgM, IgG, IgA), circulating immune complexes (CIC), complement fractions C3 and C4. In the acute phase - the first days after initiation of therapy etiology, about 10 days after the first symptoms of disease, CRP were elevated. In tracing the immune response in patients with trichinellosis were found in the specific dynamics antibodies after treatment. First results of the study with PHT and ELISA were low positive in patients from Musomishte village. When retested after 1 week in 55.5% of them, the antibody titre had tripled. This was the result of the

early diagnosis of the patients, after a 10-day illness which is associated with evidence of specific IgG antibodies in the methods used. In order to determine what the prevalence of *Trichinella* in areas where patients live, epidemiological data was conducted among history potential reservoirs (rodents, domestic and wild pigs). In multiple studies of rats caught in the area of "Lyulin", Zheleznitsa and the region of Elin Pelin has not been proven invasion of *Trichinella* larvae. In one rat caught, there proved to be cysticerci probably - cat tapeworm. Our epidemiological studies established the presence of *Trichinella* species in the tanks - rats and badgers, and their distribution among domestic pigs and humans in a biotope. We can indirectly determine the species affiliation of *Trichinella* in sick without application of muscle biopsy. Such studies are carried out for the first time in Bulgaria and we have the opportunity to perform and deepen the research and the chance to find infected reservoirs and thus determine the prevalence of *Trichinella* species in our country.

Scientific presentations and publications:

- Petkova Sv, Vutova K, Pozio E et al. Species identification of three *Trichinella* isolates from Bulgaria. *Comptes rendus de l'Academie Bulgare des Sciences*. 2011, 64, N11, 1577-1582 IF 0,219
- Vutova K, Gotseva A, Tiholova M et al. Trichinellosis - clinical and epidemiological data on the outbreak in Sofia. *Medical Review*; XLVII, 2011, № 3, 34-36.
- Vutova K, Velev V, Lalkovski N et al. Diagnostic problems in patients with trichinellosis. *Science Infectology and Parasitology*, 2011, 1, 46-48
- Velev V, Vutova K. Trichinellosis. *Practical Pediatrics* 2011, 6, 20-21
- Vutova K, Gotseva A, Tiholova M et al. *Trichinella* outbreak and found invasion of *Trichinella spiralis* in the region of Sofia. VII Nat. conference. Infectious Diseases in Pazardzhik 6-8.10.2011, 50. (First prize)
- Velev V, Sabit Z, Vutova K et al. Epidemiological and parasitological survey of trichinosis outbreak. Pleven, 2011, 12
- Velev V, Vutova K, Gotseva A et al. Diarrhea syndrome in trichinosis caused by different *Trichinella*. X Nat. Konf. with a clinical microbiology and infection of BAM. Plovdiv, 26-28 April 2012, 46
- Vutova K, Petkova S, Chipeva R et al. Clinical features of human trichinellosis and biological characteristics of trichinella isolates. XI European Multicolloquium of Parasitology, Cluj-Napoca, Romania. 25-29 July 2012

Contract 20/2011 Estimation of the bone density using CBCT (cone beam computed tomography) by treatment of partial or total edentulous patients with dental implants**Leading scientist:** Prof. Andon Dimitrov Filchev DMD PhD DSci**Research team:**

- Rosen Borisov, DMD Department Imaging and oral diagnostics
- Dimitar Filchev, DMD Department prosthetic dentistry
- Petar Polihronov, DMD, MD, SHAT of maxillo-facial surgery

Organization unit: MU-Sofia, Faculty of Dental Medicine, Dept. of Imaging and Oral Diagnostics, 1 Svety G. Sofiiski bld., 1430 Sofia

RESULTS:

The investigation has discovered that Hounsfeeld units by CBCT are not identical to those by CT. Therefore the bone density by CBCT could not be determined as by CT. When cortical bone is investigated results by CBCT and CT are identical or they are not so qualitatively different, so that may impact the choice of the implant protocol-for soft or for dense bone. It was found that when the standard deviation is considered from the values of the grey histogram, reliable information for the bone density is obtained. Based on that information with the combination of the morphological assessment of the region where the implant treatment is planned, a method for prediction of the implant protocol was created.

Scientific presentations and publications: Not included

Contract 22/2011 Study of the character of sensibilization to modern dental materials and development of a set of allergens for its provement by epicutaneous skin tests

Leading scientist: Prof. Angelina Ilieva Kiselova-Yaneva, PhD, DMS

Research team:

- Acad. Prof. d-r Bogdan Petrunov, DMS, consultant in NCIPD;
- Assoc. prof. d-r. Georgi Stoyanov, PhD, head of Laboratory of allergy NCIPD;
- Assoc. prof. d-r Iliana Stoeva-Ivanova PhD, FDM, MU-Plovdiv
- Asya Kristeva-Panova, PhD
- Maria Stoyanova Dencheva-Garova, PhD

Organization unit: MU-Sofia, Faculty of Dental Medicine

RESULTS:

Restoration of teeth and teeth rows in the maxillofacial area is the final stage of treatment of patients and the main activity of dentists. Different types of classic and modern dental materials have been used for this purpose. To prove allergy to dental materials in the daily oral diagnostics standardized diagnostic allergens produced by all authorized in Bulgaria dental materials, and professional series Dental Screening DS-1000 (Chemotechnique Diagnostics, Vellinge, Sweden, www.chemotechnique.se) have been used. The selection of each material in the treatment of every patient with proven or suspected allergy to various allergens is a specific and highly individual. The difference between the prepared and standardized allergens used for diagnosis in our country and the series offered ready consists in the fact that the first are drawn from the final product (material) in the form in which it is introduced into the mouth and stays there for different periods of time sometimes decades. This creates a possibility of early or late allergic contact reactions with expression in oral mucosa and skin, maxillofacial area, head and neck, and throughout the body. As a result of the development of a research project № 28/2011 on "Study of the character of sensibilization to modern dental materials and development of a set of allergens for its provement by epicutaneous skin tests" funded by the Council for Medical Science of MU Sofia, it became possible to make the allergens and to do the initial research of the first Bulgarian series for epicutaneous testing to prove allergic potential of the dental materials most commonly used in everyday clinical practice of dentists.

Scientific presentations and publications:

- Dencheva M, Stoeva II, Kisselova A, Krasteva A, Petrunov B, Nikolov G, Hristova R, Galabov Y. The first Bulgarian standardized series for epicutaneous patches for allergies to dental materials and alloys. Journal of IMAB 11th BIENNIAL CONGRESS OF European Association of Oral Medicine, 13th -15th September 2012, Athens-Greece

Contract 27/2011 Application of micro-implants in orthodontics in young and adult orthodontic patients. During tooth movement with support mini-screw to conventionally used

Leading scientist: Prof. Laura Stefanova Andreeva- Gurgurieva MD – Dept. of Orthodontic

Research team:

- Assist. Prof. Greta Jordanova- Kostova
- Assist. Prof. Yana Popova
- Viliana Stoyanova , PhD student
- Ivanka Gigova, PhD student
- Ivan Handgiiski, PhD student
- Yavor Koev, post graduated- Dept. of Orthodontic

Organization unit: MU-Sofia, Faculty of Dental Medicine, Department of Orthodontic, Sofia 1431; 1. Georgi Sofiiski

RESULTS:

A method on implementation of mini-implants was developed and introduced into practice on the orthodontic indications. An own methodology was elaborated to record dental movements after installation of mini-implants. Measurements were made at orthodontic plaster models before and after installation of mini-implants and assessing the change of teeth position on tele – X-ray. The methodology was piloting on 10 patients with a total of 21 installed mini-implants. The results are as follows:

- In the first group of patients who were distalizing upper canine at extraction cases - we got distillation by average 5.2 mm for the period of 9 weeks.

- The second group of patients - distal movement "en masse" of teeth group, namely erupted upper teeth. A retrusion of the teeth in mm and a change in slope of the teeth in degrees to SN plane were reported. The average change in the position of the teeth is 3.8 mm and the change in degrees of the central incisor on the profile tele- X-ray 7°-9°. The deadline for the retrusion of upper front teeth is 10 weeks

- In the third group of patients with palatal placed retained canines - the report was made till pulling the canine in the teeth line, i.e. the level of canine located in the spinal plane to its full implementation in tooth row (without leveling). More important is the term for which the result is achieved, and he was 36 weeks.

Scientific presentations and publications:

- Yordanova G, Dinkova M, Andreeva L. Mini screw in orthodontic practice, Orthodontic Examination Journal. 2012; 14(1): 20-23
- Yordanova G. Clinical case: Integrated Orthodontic-prosthetic treatment using mini screw. 17th BASS, Tirana , 2012; 2-6 may, PP116: 121

- Yordanova G. Clinical report: Downloading of the retinated upper second molar by the mini screw support. 88th Congres EOS, Santiago de Compostela, 19-23 juni 2012, CP 016:271
- Alagyozova P, Yordanova G. Clinical case: Use of a support mini screw during distalization of upper posterior teeth and opening of a space for arrangement of the upper left lateral. 88th Congres EOS, Santiago de Compostela, 19-23 juni 2012, CP 085: 295

Contract 1/2011 Prevention of Oral Diseases in Children with Special Healthcare Needs by Development of Individual Prevention Programs

Leading scientist: Prof. Dr. Milena Dimitrova Peneva

Research team:

- Assist. Prof. Liliya Doychinova

Organization unit: MU-Sofia, Faculty of Dental Medicine, Department of Pediatric Dentistry, 1 Georgi Sofiiski bul., 1431 Sofia

RESULTS:

Children having special healthcare needs are disadvantaged compared to the remaining population and they stay away from oral disease active prevention initiatives. Prevention however is the most acceptable way of providing their oral health as they need multiple dental care procedures due to their specific systemic status. Following an assessment of the individual risk profile their oral environment is modeled by developing individual preventive programs and undertaking special preventive measures for their oral health improvement. The study covered 190 special needs children (such with impaired vision, hearing, mental retardation and autism), who were subject to assessment of their oral risk profile, including: dental caries incidence with initial diagnostic threshold D1, caries activity, nutritional diet (carbohydrate intake, consistence, nutritional habits), fluoride prevention, hereditary risk level and social status, oral hygiene level, saliva (saliva flow, pH, buffer capacity, consistence), specific periodontal risk factors: dental maxillary anomalies and deformations, insertions, poor dental fillings, aproximal caries, gingival type, application of preventive procedures. Within this study were developed:

- 190 individual prevention programs, tailored to the individual needs of each child as well as remineralizing therapy of the incipient enamel caries lesions, stage D1 and D2 and exogenic fluoride prevention with fluoride varnish were applied;
- Special methodologies of oral hygiene training in the different group of children, adapted to their specific impairment, because neglected oral hygiene and resulting incipient enamel caries lesions were reported for the majority of these children.
- Gypsum cast dentition models with and without cavities for training and motivation of blind children;
- Series of pictures, developed in a strict order and presenting precise and structured systematic tooth cleaning as well as such, illustrating the daily routine for children lacking verbal communication (autistic, mentally retarded and with impaired hearing);
- Instructions for dental doctors to treat these children.

Scientific presentations and publications:

- Doychinova L, Peneva M. Oral Hygiene Assessment in Children with Impaired Vision. 12th Scientific Congress of BDA, 14 – 17.06.2012, Bourgas – PP- 36.
- Doychinova L, Peneva M. Role of P.E.C.S. in Oral Hygiene Training of Children with Autism. 12th Scientific Congress of BDA, 14 – 17.06.2012, Bourgas – PP- 35.
- Doychinova L., Peneva M. Oral Hygiene Assessment in Children with Impaired Vision. Dental Medicine 2012; 2: 99-105.
- Doychinova L, Peneva M. Role of P.E.C.S. in Oral Hygiene Training of Children with Autism. Problems of Dental Medicine 2012; 38: 14-20.

Contract 17/2011 Tissue response of inflamed pulp of primary teeth to calcium hydroxide and mineral trioxide aggregate after indirect pulp capping and partial pulpotomy

Leading scientist: Prof. Rossitza Ilieva Kabaktchieva, DDS, PhD

Research team:

- Assoc. Prof. Natalia Gateva, DDS, PhD
- Assist. Prof. Milena Georgieva
- Assist. Prof. Petar Bakardgiev
- Victoria Alexieva, specialisat
- Javor Koev, Department of Ortodontics
- Assoc. assistant d-r Nina Milcheva, Department of Pediatric dentistry ,MU-Varna
- Assoc. assistant d-r Jordan Tarpomanov, Department of Pediatric dentistry, MU- Plovdiv
- Venelina Veleva, private practice
- Stanimira Gunova, private practice
- Assoc. Prof. Georgi Momekov, PhD, Faculty of Pharmacy

Organization unit: MU-Sofia, Faculty of Dental Medicine, Department of Pediatric dentistry

RESULTS:

The results of the conducted experimental and clinical study referred to contemporary scientific studies, have a confirmative character and high practical value for the Bulgarian dental practice. The results of the experimental and clinical study referred to to have advanced research confirms a high practical value for the Bulgarian Dental medical practice. Cytotoxicity and biocompatibility of resorcinol-formaldehyde based, MTA-based and Ca (OH) 2 - procedures were studied, based on cell cultures (with different backgrounds, representative for cell populations in the pulp) for simulating the conditions of real clinical exposure using MTT test and 'Cell death detection ELISA^{PLUS}' kit. As far as the researches team are aware, this study is the first systematic comparative study of the cytotoxicity of resorcinol-formalin to preparations using to preserve the vitality of the pulp. Our results support the need to reduce the use of formaldehyde containing products in pulp therapy. As a result, we have an increased interest in the development and introduction into clinical use of alternative medicines, materials and procedures for preserving the vitality of the pulp even that in primary teeth. The data presented provide additional experimental support for better biocompatibility and safety profile of cements based on calcium hydroxide and especially MTA, compared with resorcinol-formalin product used routinely in Bulgaria for decades. Results from our clinical research have probative value for the effectiveness of the methods and medications used for the treatment of asymptomatic pulpitis

(reversible) - the most common pulpitis in primary teeth. The benefits are pointed to the clinical practice of paediatric dentists, especially to their efforts in treating reversible pulpitis of primary teeth using contemporary minimally invasive techniques and biocompatible materials that preserve the vitality of the pulp. We provide proven treatment protocols that will facilitate implementation of these methods in the study process of undergraduate and postgraduate students and will improve the quality of diagnostic and therapeutic work with dental treatment of children in Bulgaria.

Scientific presentations and publications:

- Kabaktchieva R, Momekova D, Momekov G, Gateva N. Comparative cytotoxicity evaluation of medicines used for pulptherapy of primary teeth, J of IMAB 2012; 18(2):200-210
- Kabaktchieva R, Gateva N, Nikolova K. Success rate of one session and two session techniques for treatment of asymptomatic pulpitis of primary teeth with indirect pulp capping, J Journal of IMAB.
- Kabaktchieva R, Gateva N. Success rate of one session and two session techniques for treatment of asymptomatic pulpitis of primary teeth with indirect pulp capping, Conference, „ 50 years- Department of Pediatric dentistry”, 5 october 2012, Sofia

MEDICO-SOCIAL AREA “GRANT 2010”**Contract 49/2010 Epidemiology and economic burden of bronchial asthma and allergic diseases in Sofia and Sofia district – a survey of prevalence, incidence, direct and indirect costs****Leading scientist:** Prof. Stefan Nestorov Gladilov, MD**Research team:**

- Assoc. Prof. George Christoff, MD
- Assoc. Prof. Jasmin Pavlova

Organization unit: MU-Sofia, Faculty of Public Health, Department of health economics**RESULTS:**

Bronchial asthma prevalence within CI 95% is 9, 67%-13, 33%. According to that bronchial asthma estimates for Sofia and Sofia district are between 155 320 and 214 107. Bronchial asthma incidence is 13/1000 per year. The prevalence of allergic rhinitis within CI 95% is 38, 11%-44, 37%. According to that prevalence the estimates for allergic rhinitis in the study population is between 612 123 and 712 671. Atopic dermatitis prevalence is 16, 2%. Our data for the basic epidemiological indices of asthma, allergic rhinitis and atopic dermatitis are similar to those published for other European countries. The same is valid for the relation between asthma and allergic rhinitis in the study population. Although the values for the epidemiological indices in our survey are higher than that in the study of Mileva et al. they represent the trend of increasing prevalence of allergic diseases. Sex, place of residence and duration of residence, number of cigarettes per day are not risk factors for development of asthma and allergic rhinitis. Duration of smoking is a risk factor for asthma. A small proportion of people with allergic diseases are tested for allergy by skin prick tests.

Scientific presentations and publications:

- Christoff G, Pavlova J, Gladilov St. Epidemiological indices of asthma and allergic rhinitis in Sofia and Sofia district.(under print)
- Christoff G, Pavlova J, Gladilov St. Epidemiology, social and economic impact of asthma and allergic diseases in Sofia district. 31 st Balkan Medical week, 28-31 October 2010, Athens, Greece, Abstract number 064.
- Christoff G, Pavlova J, Gladilov St. A study of asthma and allergic rhinitis prevalence, social and economic impact in Bulgaria in 2011 by a Facebook based on-line questionnaire. 4th Joint European Public Health Conference, 10-12 November 2011, Copenhagen, Denmark.

Contract 8/2010 Modern approaches for reduction of smoking among the population in Sofia city**Leading scientist:** Assoc. Prof. Jasmine Borisova Pavlova**Research team:**

- Assoc. Prof. Dobriana Alexandrova Sidjimova
- Emil Radkov Datzov

Organization unit: MU-Sofia, Faculty of Public Health

RESULTS:

The early start of smoking leads to a greater nicotine dependence. Most young people who smoke regularly continue as adults. Smoking damages in significant degree the physical and mental status of young people. Factors that predispose young people to smoking are complex and interrelated and vary among individuals and groups. Long-term studies in many countries still identified some common factors that contribute to smoking initiation. Among them are high levels of social acceptability of tobacco products, aggressive supply and vulnerability to marketing, delivery and facilitation of the purchase of these products, the example set by parents and other adults and consumption of these products with a friendly environment. The fact that 44% of the teenagers are smoking is alarming. Among the respondents in the age groups 20-40 and 40-65 years the ratio of smokers, smoking is in favour of smokers – 54%. The average monthly cost of cigarettes among different age groups of respondents ranged from 60 levas in adolescents till 200-250 levas persons over 20 years. Increasingly popular worldwide is the desire of modern man to a healthy lifestyle, but by numerous historical, cultural and psychological circumstances smoking in Bulgaria still ranks the country at the forefront in this nonauthoritative rating.

Scientific presentations and publications:

- Pavlova J, Sidjimova D, Datzov E. Some social and economic aspects of smoking among people in young active labour age in Sofia Павлова, Ж., Д. Сиджимова, Е. Дацов. J. Health policy and management, 11, N 1, 2011, p. 22-28. Някои социално-икономически аспекти на тютюнопушенето сред населението в млада трудовоактивна възраст в София. Сп. Здравна политика и мениджмънт, том 11, № 1, 2011, с. 22 – 28.
- Sidjimova D, Pavlova J, Datzov E. Comparative social and economic analysis of tobacco smoking among active labour aged population in Sofia city. J. Health economics and management, 2011, (in press). Сиджимова, Д., Ж. Павлова, Е. Дацов. Сравнителен социално-икономически анализ на тютюнопушенето сред жители на София в трудоспособна възраст. Сп. “Здравна икономика и мениджмънт”, 2011 (под печат)
- Sidjimova D, Pavlova J, Datzov E. Some social and economic aspects of smoking among aged population in Sofia. Academic Journal “Management and Education”, University “Prof. Asen Zlatarov”, 2011, (in press). Сиджимова, Д., Ж. Павлова, Е. Дацов. Някои социално-икономически аспекти на тютюнопушенето сред жители на София на възраст над 65 години. Академично списание “Управление и образование”, Университет “Проф. д-р Асен Златаров”, 2011
- Pavlova J, Afanasieva L. Public burden of smoking among bulgarian population. 6th International conference of ASECU 2010, ISBN 978-86-80133-54-6, COBISS.CG-ID 17335824. p. 317 – 324.
- Sidjimova D, Pavlova J, Sidjimov M, Afanasieva L. Health and social risks connected to passive smoking of 3-6 years old children.
- Pavlova J, Sidjimova D, Afanasieva L, Sidjimov M. Approches modernes pour réduire le tabagisme parmi la population d’adolescents de Sofia, Bulgarie. www.stop-tabac.fr/chercheur-et-tabacologues/publications.
- Sidjimova D, Pavlova J, Sidjimov M, Afanasieva L. Health and social risks connected to passive smoking of 3-6 years old children. Second Bulgarian – Greek Scientific Conference

“Public Health and Health Care in Greece and Bulgaria: The Challenge of the Cross-border Collaboration” 8-10 October 2010, Abstract book, p.21, poster: PHS4.

- Pavlova J, Sidjimova D, Afanasieva L, Sidjimov M. Approches modernes pour réduire le tabagisme parmi la population d’adolescents de Sofia, Bulgarie. 31 Semaine Médicale Balkanique, Athènes, Octobre 2010, pr. 53.
- Pavlova J, Sidjimova D, Afanasieva L, Sidjimov M. Modern approaches to control smoking among the population of Sofia, Bulgaria. European Public Health Conference – Copenhagen 2011, Abstract N 201100035.

Contract 17/2010 Research on necessity of the service “medical patronage at home” for the society

Leading scientist: Prof. Tzekomir Vlaikov Vodenitcharov, MD, PhD, DSc

Research team:

- Assist. Prof. Antoniya Yanakieva
- Assoc. Prof. Dobriana Sidjimova, PhD
- Assoc. Prof. Mariyana Diykova, PhD
- Todor Dimitrov

Organization unit: MU-Sofia, Faculty of Public Health, Dept. of Health policy and management, 8 Byalo more St.,1527 Sofia, Bulgaria

RESULTS:

This study was conducted among 300 patients lying in hospitals in the country - female patients prevail. Most of the respondents are in work age, which brings many social and economic consequences in personal plan for themselves and for society as a whole. Circumstances which increase the need of this service are absence of a free relative for nursing and better medical care when needed. Respondents point that one of the main advantages of the service is changing dressings, injections and other medical treatment, visit from a caregiver, nursing supervision, examination by a physician and health services. Medical care at home after hospital treatment, is needed in case of musculoskeletal system diseases, problems with care for old people and cancer. Respondents evaluate as most demanding the care for the personal hygiene of the sick / old people and providing medical care and transport for sick / old people if necessary. The study clearly shows that providing this type of service can not be done without financial support from governmental and nongovernmental institutions. It is clear that there is a great need of conducting an information campaign to explain and promote the opportunities and advantages of "MPH".

Scientific presentations and publications:

- Воденичаров Ц, Янакиева А, Сиджимова Д, Димитров Т. Потребности от услугата „Медицински патронаж в домашни условия“, 2011, Сп. Здравна политика и мениджмънт, Бр. 4, 2011
- Янакиева А, Сиджимова Д, Димитров Т. Имплементиране на услугата „Медицински патронаж в домашни условия“, Съвременното образование – мисия и визии, под ред. Доц., дпн Д. Тодорина, Благоевград, Дек. 2010 г., Унив. Изд. „Неофит Рилски“, стр. 523-529

- Воденичаров Ц, Янакиева А, Сиджимова Д. Потребности от професионално обучение на специалисти за „Медицински патронаж в домашни условия“, „Висшето образование в България стратегия „Европа 2020“, под ред. Т. Георгиева, Международно Висше Бизнес Училище, Бояна, 2011 г., Издателство МВБУ, стр. 666-672
- Янакиева А, Сиджимова Д, Димитров Т. Имплементиране на услугата „Медицински патронаж в домашни условия“, 35 – годишнина на Югозападен университет „Неофит Рилски“, Благоевград, Дек. 2010 г.
- Воденичаров Ц, Янакиева А, Сиджимова Д. Потребности от професионално обучение на специалисти за „Медицински патронаж в домашни условия“, Осма международна научно – практическа конференция „Преподаване, учене и качество във висшето образование – 2011“, Международно Висше Бизнес Училище, Бояна, 2011 г.

Contract 4/2010 Creation of virtual models as part of the web-based course "interactive biochemistry"

Leading scientist: Professor Ganka Petrova Kossekova, PhD, DSc

Research team:

- Dr. Tanya Monova, PhD
- Maria Dulgerova
- Violeta Dimitrova

Organization unit: MU-Sofia, Faculty of, Department of Medicine, Medical Chemistry and Biochemistry, Biochemistry Section, Laboratory of Web-based Electronic Distance and Interactive Learning

RESULTS:

Several types of virtual models have been developed to be used for Web-based distance interactive e-learning in Medical Biochemistry at the Medical University of Sofia: video films, Bulgarian voiceover of an English film, and Bulgarian audio records for animations taken from Internet. Three of the video films illustrate complex and expensive laboratory techniques in the fields of nucleic acids: “Isolation of DNA from blood”, “Testing of DNA purity and determination of DNA concentration”, “Electrophoresis of DNA”. Two other video films: “Hyperuricemia” and “Solubility of uric acid. Effect of allopurinol” elucidate different mechanisms leading to hyperuricemia and gout and a possible way to treat gout crisis. These two virtual models are developed as combinations of animated schemes of molecular processes and video shots of laboratory experiments. The English film, dubbed in Bulgarian, summarizes at molecular level the role of the different types of nucleic acids in the cell. The animations from Internet are dedicated to DNA replication (in general and in focus), RNA synthesis (transcription) and the role of different RNAs for protein synthesis. The virtual models developed are used for illustration of lectures as well as for visualization of different processes during laboratory exercises and self-training.

Scientific presentations and publications:

- Monova T, Alexeev A, Kossekova G. Research Environment for PhD Students in Biochemistry in the Medical University - Sofia. Turkish Journal of Biochemistry 36, 2011, № 1, 72-77.

-
- Монова Т, Константинов О, Косекова Г. Ролята на виртуалните модели в Web-базирания курс „Интерактивна биохимия”, Сборник научни доклади, Международна конференция “Електронно, дистанционно ... или обучението на 21 век, София, България, 6-8 април, 2011, 281-287.
 - Monova T, Alexeev A, Kossekova G. Research Environment for PhD Students in Biochemistry in the Medical University of Sofia. 6th ORPHEUS CONFERENCE 2011 “PhD Quality Indicators for Biomedicine and Health Science”, Dokuz Eylul University, Izmir, Turkey, April 27-30th 2011, p. 62.
 - Sakelarova T, Monova T. Student’s Attitude toward Virtual Models for E-Learning in Medical Chemistry. X International congress of medical sciences, Sofia, Bulgaria, May 12-15, 2011, p. 111.

MEDICO-SOCIAL AREA “GRANT 2011”**Contract 5/2011 Need for information and self-help of patients in realisations of health promotion from nurses****Leading scientist:** Assoc. Prof. Kolechka Shopova, MD, PhD**Research team:**

- Prof. Emilia Georgieva ,MD, PhD
- Assoc. Prof. Ivanka Stambolova, Nurse, PhD
- Assoc. Prof. Galina Tsaneva, Nurse, PhD

Organization unit: MU-Sofia, Faculty of Public Health, Dept. of Health care, 8 Bialo More Str. ,1527 Sofia**RESULTS:**

The purpose of research is to examine needs of patients and nurses of information and self-help in activity of health promotion. Used social methods in research like inquiry and interview. From inquiry with nurses was established interest to information for health promotion ,because the information is not always concrete and sufficient. Was discovered sources of information and its quality. Was established that the information for self-help is insufficient. The attitudes of nurses to form healthy style of life wasn't specific, because of medical practice and some their personal characteristics. The interview with patients shows that small part of them have interest of self – help , but don't prefer the group form of self - help. Discussed conditions of realization of self –help and interest of respective practice. The results of this research gives directions for future studying and creating of programs for teaching in health promotion.

Scientific presentations and publications:

- Seminar “Problems of health promotion in work of nurses”, 2012, March 14 ,Sofia, lecture
- Shopova K. The attitude of specialist in health care to health promotion, Social medicine, 2012

Contract 7/2011 monitoring of the primary health care activities - organizational problems and management time of general practitioners**Leading scientist:** Prof. Kancho Trifonov Tchamov, MD, PhD**Research team:**

- Prof. Kancho Tchamov, MD, PhD
- Assist. Prof. Ralitsa Zlatanova-Velikova, MD, PhD
- Assoc. Prof. Tihomira Zlatanova, MD, PhD

Organization unit: MU-Sofia, Faculty of Public Health, Department of Health policy and management, 8 Zdrave Str., 1527 Sofia**RESULTS:**

For a period of one month (two weeks from August and two weeks from November) for the purposes and objectives of the project the time measurement of total 4569 reviews in ten practices for primary health care in Sofia(1977 patients in August and 2592 in November) are made, of which:

1. The primary overview - 636 people in August and 1926 people in November;
2. The second overview - 1341 people in August and 636 people in November.

The elements of collected information are grouped in three types of activities:

1. Diagnostic and therapeutic activities
2. Health Information
3. Documentary activity

Diagnostic and therapeutic work occupies 38.10% of the total ambulatory time in the practice of GPs in the study performed in August and 63.07% in the study performed in November. Time for documentary work is 54.98% - about 17% more of time spent for therapeutic activity during the summer period. During the winter season / November / time documentary activity is 31.15% - twice less than the time necessary for therapeutic activity. For health and information activity in monitored practices doctors spend almost same amount of time in both periods in their ambulatory - 6.92% in August and 5, 78% in November. As conclusion there is a temporal imbalance in the basic functions of doctors working in the primary health care.

Scientific presentations and publications:

- Zlatanova-Velikova R. Monitoring of the primary health care activities, Journal of International Scientific Publication: Economy & Business, Volume 5, Part 3, 2011 pp. 202-208
- Zlatanova T, Zlatanova-Velikova R, Tchamov K. Time budget in primary health care – part 2, Trakia Journal of Sciences, 2012
- Zlatanova-Velikova R, Zlatanova T, Tchamov K. Time budget in primary health care – part 1 - a collection of magazine "Science and Health" 2012.
- Zlatanova-Velikova R. Monitoring of the primary health care activities, 10th International Symposium „Economy and Business”, Sunny Beach, Bulgaria, September 3–7, 2011
- Zlatanova-Velikova R, Zlatanova T, Tchamov K. Time budget in primary health care – part 1, National Conference "Health care - traditions and prospects," Medical College "Yordanka Filaretova" - Sofia, 29-30 March 2012
- Zlatanova T, Zlatanova-Velikova R, Tchamov K. Time budget in primary health care – part 2, Jubilee scientific international conference "30 years of higher medical education", Stara Zagora, 21- 22 May 2012.

Contract 25/2011 Examination of attitudes and the ways of influence on future medical specialists in respect to the challenges of the sustainable development of healthcare

Leading scientist: Ass. Prof. Lyudmila Naydenova Chakarova, PhD

Research team:

- Ass.Prof. Sylvia Mladenova, PhD, Dept. of Medical Pedagogy
- Ass. Prof. Polina Balkanska, Ph.d. Dept. of Medical Pedagogy
- Chief ass. Angelina Cheshmedjieva, Dept. of Economics of Healthcare

Organization unit: MU-Sofia, Faculty of Public Health, Dept. of Medical Ethics and Law, 8 Belomore Str., 1527 Sofia

RESULTS:

The concept of sustainable development is very important for all the people in the world. Since 20 years UNO and leading specialists from all fields of science try to convince governments and people that sustainability is the only way mankind to save the planet, which is put to ecological pressure, pollution, overpopulation etc. That is why UNO declared the decade 2005-2014 for education for sustainable development with the aim to establish new approaches to the problems and to secure a safe future. Healthcare is a sphere, which like all other human performances has to develop and stick to some criteria for sustainability. They are connected with the assurance of population with medical help and health care at a good level during their whole life; healthcare, which is fairly distributed and which society can afford; healthcare which has public support and such targets, which match the present resources. Sustainable development cannot happen by itself. It needs a conscious choice. That is why young people have to be informed about the principles, aims, methods and responsibilities of every person in order to reach a qualitative growth, not a quantitative development, which does not lead to sustainability. The education of future medics and health professionals to participate in the activities and choices, which they have to make for the realization of sustainable healthcare, is very important. The project demonstrates that the inquired students /615 people/ understand the direction, in which health sphere has to develop, in order to near sustainability. At the same time it becomes clear that purposeful impacts, education and formation of skills are necessary for that. Young people show their active civil position in support of initiatives in favor of sustainable development of the country. It was found out that if we include in students teaching the problems of sustainable development in its ecological, economic and social aspects, students understand the essence of it, also why and how healthcare has to go further, in order to be in direction sustainability.

Scientific presentations and publications:

- Чакърва ЛН. Здравната промоция - основно изискване за устойчивост на здравната система. Scripta Scientifica Medica. Vol.43(7), 2011, pp. (vii) 9 - (vii)11
- Младенова СМ, Чакърва Л, Чешмеджиева А. Предизвикателства и бариери на устойчивото развитие на здравеопазването в България. Сп. Наука и технологии. Съюз на учените – Стара Загора. Vol.II, No. 1, 2012. Medicine. С.199-203.
- Чакърва ЛН, Младенова С. Обучението по медицинска етика и устойчивост на здравната система. Сп. Наука и технологии. Съюз на учените – Стара Загора. Vol.II, No 1, 2012. Medicine. С.113-117.
- Младенова СМ, Чакърва Л. Студентите от ФОЗ за идеята за устойчиво развитие в здравеопазването. Сп. Управление и образование. У-тет „Проф. д-р Асен Златаров” Бургас, /прието за публикуване
- Чакърва ЛН, Младенова С. Обучението за устойчиво развитие в медицинската сфера, според бъдещите медицински кадри. Сп. Управление и образование. У-тет „Проф. д-р Асен Златаров” Бургас, /прието за публикуване/
- Чакърва ЛН, Младенова С, Чешмеджиева А. Етика и устойчиво развитие на здравеопазването.Девета международна научна конференция „Предизвикателства пред съвременната икономика”, МВБУ 22-23 юни 2012 г. Бояна, сборник материали с. 315-322.
- Младенова СМ, Чакърва Л, Чешмеджиева А. Обучение в духа на устойчивото развитие.Девета международна научна конференция „Предизвикателства пред

съвременната икономика”, МВБУ 22-23 юни 2012 г. Бояна, сборник материали с. 1157-1162.

- Балканска ПА, Чакърва Л, Младенова С. Компетентното управление като фактор за устойчиво развитие на здравеопазването. Девета международна научна конференция „Предизвикателства пред съвременната икономика”, МВБУ 22-23 юни 2012 г. Бояна, сборник материали с. 305-314.
- Chakarova LN, Mladenova S. Bioethical Aspects of the Concept for Sustainable Development in Healthcare. EACME 25th Annual Conference “Bioethics from a Cross-Cultural Perspective” 15-17 September 2011, Book of abstracts, p. 198.
- Chakarova LN et. al. The Concept about Sustainable Development in Healthcare. Fifth Balkan Congress on the History & Ethics of Medicine, 11-15 October 2011, Abstract and Proceedings Book. p. 1134-1139.
- Mladenova SM, Chakarova L, Balkanska P. Ethical Principles and Sustainable Development. Fifth Balkan Congress on the History & Ethics of Medicine, 11-15 October 2011, Abstract and Proceedings Book. p. 1199-1204.
- Mladenova SM, Chakarova L. Integration of students of gypsy origin as a contribution to sustainable development. Societa Ethica Annual Conference August 23-26, 2012 Sibiu, Romania.
- Chakarova LN, Mladenova S. Indicators for sustainability of healthcare from the point of view of students from the faculty of public health in Sofia. Societa Ethica Annual Conference August 23-26, 2012 Sibiu, Romania.
- Chakarova LN et al. Nurse Students Studying at the Faculty of Public Health of MU – Sofia About Sustainable Development of Healthcare. ICNE 13-th International Nursing Ethics Conference Kusadasi, Turkey, 4-6 October 2012

Contract 26/2011. Study of the efficiency of the functioning prevention and rehabilitation program of the National Social Security Institute (NSSI)

Leading scientist: Assoc. Prof. Penka Angelova Marinova, M.D.

Research team members:

- Assist. Prof. Kalina Stefanova
- Assist. Prof. Pavlinka Dobrilova
- Assist. Prof. Petya Asparuhova

Organization unit: MU-Sofia, Vratsa Branch, Dept. of Medical & Social Sciences School Complex, House I, floor 1-2, Vratsa 3000, Bulgaria, pmarinova@mbox.contact.bg

RESULTS:

The National Prevention and Rehabilitation Program has been established to protect, maintain and restore human health. Major factors for its efficient functioning are: awareness, accessibility and quality of the service offered so that all individuals provided with medical insurance can become its users. The survey of the Program found the following:

- There is no electronic communication among the institutions related to the Prevention, Rehabilitation and Relaxation Program of the National Social Security Institute.

- Program Users find it difficult to obtain information and follow traffic between institutions in the preparation of their document package and in the reception of the Certificate of Program Usage.
- Cooperation among of some of the structures is non-existent or only marginal.
- Program users are persons with one or more health disorders and disability group. Healthy persons or persons with initial symptoms of a disease are rare.
- The Prevention, Rehabilitation and Relaxation Program of the National Social Security Institute is really needed but much higher users' satisfaction should be provided.

Based on these findings, the following recommendations can be made:

- It is necessary to establish good electronic communications to save time and energy for both users and employees, to improve inter-institutional communication and cooperation so as to make the Program more efficient.
- To differentiate activities in the separate recreation facilities of NSSI: part of them should be used by healthy people for rest and health promotion activities and the rest should be used for prevention and rehabilitation of already manifest disorders.
- Constant improvement of the qualification of employees towards a more professional approach and higher service culture on each job position.
- Improvement of organization, control, conditions of accommodation and meals in the performance of activities of the Prevention, Rehabilitation and Relaxation Program

Scientific presentations and publications

- Marinova P, Stefanova K, Dobrilova P, Asparuhova P. Information and communication aspects of the operation program of the Institute for Prevention and Rehabilitation. National Conference - "Health care - traditions and prospects." Sofia. 29.03.2012. / Annex 2 /
- Marinova P, Stefanova K, Dobrilova P, Asparuhova P. Organization and medico-social efficiency of the program of the Institute for Prevention and Rehabilitation. XXIX Scientific and technological Sesto "Contact 2012". Sofia. 29.06.2012 in print / Annex 3 /
- Marinova P, Asparuhova P, Stefanova K, Dobrilova P. Satisfaction of users of the program of the Institute for Prevention and Rehabilitation. Health meridians in print / Annex 4

Contract 38/2011 Methods for applying of break-even point for optimizing the financial condition of hospital wards

Leading scientist: Prof. Stefan Nestorov Gladilov, MD, PhD, DHE

Research team:

- Assist. Prof. Romyana Yaneva, PhD

Organization unit: MU-Sofia, Faculty of Public Health, Dept. of Health Economics, 8 Byalo more Str., 1527 Sofia

RESULTS:

The research team, developed adaptive methods which allow adequate usage of the break-even point in the practical financial management of the hospital wards via balance between their revenues and expenditures. We defined the break-even number of patients that should be treated in the forecast year of 2011 under which surgical departments will start incurring losses and over which they will

make profit – 2596 BGN. We also defined the number of patients resulting in the revenues necessary for covering the fixed costs of the reviewed departments – 1749 BGN. The estimates show that in case of only decreasing the average stay from 6.8 to 6.4 days, surgical departments would make profit amounting to 78,633.91 BGN. We compared the done expenditures of the hospital's wards for the considered year of 2010 as well as the received revenues, and we proved that the expenditures for hospital treatment in surgical clinic paths in their greater part are about 66.67% and 68.97% more than NHIF's revenues. The management of 5th MHAT Sofia reaches, due to the coming economic crisis and connected to that decrease in the revenues from NHIF, Sofia municipality, and Ministry of healthcare:

- Decrease at the end of the considered period of the average cost per bed-day, medications day, and day for medical consumption, which shows that its leadership has made efforts to handle with the uncontrollable discharge of medicaments.

Scientific presentations and publications:

- Yaneva R, Gladilov SN, Katzarov VM et al. Tracking the Development in Medical Statistics Performance of Wards in Five Multiprofile Hospital for Active Treatment-Sofia. International scientific on-line journal "Science & Technologies". Publisher "Union of Scientists – Stara Zagora". 2012; 2(1): 184-188
- Yaneva R, Katzarov VM, Application of the Method of Break-even Point for Optimizing the Financial Condition of Hospital Departments. Journal of International Scientific Publications; Economy & Business. 2011; 5(3). Published at: <http://www.science-journals.eu/> : 248-254
- Yaneva R, Katzarov VM, Dynamics of Basic Planning Indicators of the Surgical Wards of Fifth Multiprofile Hospital for Active Treatment-Sofia AD. Scripta Scientifica Medica, Medical University, Varna. 2011; 43(7): 195-197
- Yaneva R, Gladilov SN, Katzarov VM et al. The Development of Basic Economic Indicators in the Surgical and Gastroenterological Wards of Fifth Multiprofile Hospital for Active Treatment – Sofia JSC, Trakia Journal of Sciences, 2012, (in press)
- Yaneva R, Gladilov SN, Katzarov VM et al. Comparison between the Real Price for Medical Services in the MultiProfile Hospital for Active Treatment and the Price, Paid by the National Health Insurance Fund, Journal of International Scientific Publications; Economy & Business, 2012, will be Published at: <http://www.science-journals.eu> (in press)
- Yaneva R, Gladilov SN, Katzarov VM et al. Dynamics of Basic Indicators for Organization of Hospital Service at Gastroenterological ward in 5th MHAT Sofia. 9th International Scientific Conference "Challenges to the Modern Economics", IBS, 2012, 335-344.
- Yaneva R, Katzarov VM. Dynamics of Economic Indicators in City Multiprofile Hospitals for Active Treatment- a collection of magazine "Science and Health" / ISSN 1314-3360/, (in press)
- Yaneva R, Katzarov VM. Dynamics of Economic Indicators in City Multiprofile Hospitals for Active Treatment. In coll. from National Conference for Teachers and Students on Subject "Healthcare – Traditions and prospects," Medical College "Yordanka Filaretova" - Sofia". Sofia. March 29-30 2012 (in press)
- Yaneva R, Gladilov SN, Katzarov VM et al. Tracking the Development in Medical Statistics Performance of Wards in Five Multiprofile Hospital for Active Treatment-Sofia. In coll. from 22nd International Conference of Union of Scientists – Stara Zagora. Stara Zagora. June 7-8 2012. (in press)

- Yaneva R, Gladilov SN, Katzarov VM et al. Dynamics of Basic Indicators for Organization of Hospital Service at Gastroenterological ward in 5th MHAT Sofia. 9th International Scientific Conference “Challenges to the Modern Economics”. IBS. Boyana. June 22-23 2012. 335-344.
- Yaneva R, Katzarov VM. Application of the Method of Break-even Point for Optimizing the Financial Condition of Hospital Departments. 10th International Symposium “Economy & Business”. Sunny Beach. 3–7 September 2011. 248-254.
- Yaneva R, Katzarov VM. Dynamics of Basic Planning Indicators of the Surgical Wards of Fifth Multiprofile Hospital for Active Treatment-Sofia AD. Scripta Scientifica Medica. Medical University Prof. Dr. Paraskev Stoyanov. Proceedings of the 10 Years Anniversary Conference “Toward Healthcare Based on Knowledge and Scientific Results”. Varna. October 7-8 2011. 304-305.
- Yaneva R, Gladilov SN, Katzarov VM et al. The Development of Basic Economic Indicators in the Surgical and Gastroenterological Wards of Fifth Multiprofile Hospital for Active Treatment – Sofia JSC. Scientific Anniversary Conference with International Participation “30 years Higher Medical Education, Stara Zagora”. Stara Zagora. May 21-23, 2012. (in press)
- Yaneva R, Gladilov SN, Katzarov VM et al. Comparison between the Real Price for Medical Services in the MultiProfile Hospital for Active Treatment and the Price, Paid by the National Health Insurance Fund. 11th International Symposium “Economy & Business”. 1–5 September 2012. Sunny Beach.

Contract 4/2011 Research the meaning of the health professionals about the needs of the population from the “medical home care” services in Bulgaria

Leading scientist: Prof. Tzekomir Vlaikov Vodenicharov, MD, PhD, DSc

RESEARCH TEAM:

- Assist. Prof. Antoniya Yanakieva, PhD
- Assos. Prof. Magdalena Aleksandrova, PhD
- Assist. Prof. Ralitsa Zlatanova - Velikova, PhD
- Todor Dimitrov, Student education department

Organization unit: MU-Sofia, Faculty of Public Health, Department Health Policy and Management, Bialo more str. № 8, 1527 Sofia

RESULTS:

The survey was conducted among 400 specialists working in hospitals on the territory of the Republic of Bulgaria in the period from September 2011 to January 2012. The survey found that 74.2 percent of respondents are familiar with the service "MEDICAL PATRONAGE AT HOME". They have the following occupations: more than half of the specialists are nurses (58,4%), the second large group are physicians (13.2%), followed by midwives (8.8%). The opinion of the respondents regarding the services included in "medical patronage at home" is primarily related to: home visits and observation by a nurse (74.7%), by a social worker (60.9%), supervision by a physician (52.9), change of bandages, injections and others. (49.1%), visits from a caregiver (44.9%), from a physical therapist (42.4%), health services (33.6%), visits from a psychologist (32.6%) physical therapy and medical exercises (30.6%), observation from a midwife (27.3%), social adaptation and reintegration programs

(23.8%), nurse post (20.3%), consultative examination by a specialist (19.8%), lavages (19%), implementation of activities for psychological adaptation of patients (17.8%) and others (2%).

Respondents indicate the following organizations as appropriate to provide this service: doctor and nurse for a fee (42.9%), home for social care (38.6%), general practitioner and hospital (36.1%) caregiver for a fee (27.8%), voluntary health insurance companies (26.3%), the Bulgarian Red Cross (25.6%). Twenty percent of the respondents consider that non-governmental organizations should be dedicated to specialize in this activity (21.1%).

Scientific presentations and publications:

- Yanakieva A, Zlatanova-Velikova R. Patronage services from the perspective of medical specialists - a collection to magazine "Science and Health" / ISSN 1314-3360
- Yanakieva A, Zlatanova-Velikova R. Medical patronage in home conditions, Journal of International Scientific Publication: Economy & Business 2012, part 1 ,100-107.

Contract 37/2011 Intranet system for didactic tests for purposes of education in medical college

Leading scientist: Assoc. Prof. Vihren Nikolaev Petkov, MD, PhD

Research team:

- Eng. Stefan Velikov, PhD,
- Ralitsa Zlatanova-Velikova, MD, PhD
- Assoc. Prof. Tihomira Zlatanova, MD, PhD
- Assoc. Prof. Jordan Pashov, MD, PhD
- Assoc. Prof. Dimo Krastev, MD, PhD
- Assist. Prof. Spartak Yanakiev
- Assist. Prof. Darina Dimitrova
- Tamara Petrinska

Organization unit: MU-Sofia, Medical College Sofia, 3 Jordanka Filaretova Str., Sofia, Bulgaria

RESULTS:

The generated information system for design and implementation of didactic tests. allows the enrichment of teaching conducted at the Medical College: Yordanka Filaretova "- Sofia. It ensures completely objective and impartial evaluation of students' knowledge and the human factor in the teacher's evaluation is completely off. The system provides opportunities for:

- increase the efficiency and quality of learning (knowledge - the criterion of good teaching);
- increase the effectiveness of teachers and students - they will have access to the system as an intranet and the Internet (at any time without restrictions);
- Web-based system leads to savings in resources - financial and time.

The lack of work experience with electronic platforms for monitoring and evaluation of knowledge significantly impede teachers surveyed. However, the possibility of reusing the already entered information and ability to correcting the configuration of the information have caused more than 80% of the teachers to choose the electronic form of monitoring and evaluation of knowledges. Enabling students to check their own answers of their fellow students opens a new direction and opportunity for training. The use of electronic test skills to encourage self-organization of the student who has an

educational effect on society in which access to information and information resources grows every day.

Scientific presentations and publications:

- Velikov St. Virtual learning environment in Medical college – Sofia. Journal of International Scientific Publication: Economy & Business, Volume 5, Part 3, 2011 ISSN 1313-2555, Publish at <http://www.science.journals.eu>, pp. 260-265
- Velikov St. E-Learning challenges and prospects at the Medical College Sofia. Health and Science 2012, Infodent-BG, ISSN 1314-3360, /in press/
- Velikov St. Virtual learning environment in Medical college – Sofia, 10th International Conference “Economy & Business, Sunny Beach, Bulgaria, September 3-7 2011.”
- Velikov St, Zlatanova-Velikova R, Petkov V. Analysis of the use of electronic test as a tool for education at the Medical college – Sofia, IX th International conference “Teaching, learning and quality in higher education”, 22-23 Юни 2012.

Contract 39/2011 Epidemiological study of malocclusion and orthodontic treatment need in Bulgarian in mixed and permanent dentition

Leading scientist: Prof. Dr. Vera Borisova Krumova, DDS, PhD

Research team:

- Assist. Prof. Vladimir Petrunov

Organization unit: MU-Sofia, Faculty of Dental Medicine, Dept. of Orthodontics

RESULTS:

The frequency of dental rotation is 74%. The frequency of dental translation and inclination is 30%. We find a distema in 31% in the upper arch and in 9,6% in the lower arch. In 20% of the children there are no malocclusion. We find a sagittal malocclusion in 33,6% in the anterior segment and 33,4% in the posterior segment. The frequency of overjet is 26%, and the rest sagittal malocclusion in the anterior segment are less than 5%. The frequency of distal occlusion is 32%. We find dental class II,1 in 68,3% of the children with distal occlusion (12,6% of all) and class II,2 in 31,7% of the children with distal occlusion (5,8% of all). The frequency of medial occlusion is 1,3%. We find in 22% of the children transversal malocclusion in posterior segment. The frequency of cusp to cusp bite is 8,9%, posterior cross bite is 9,6% and lingual bite is 0,5%. The frequency of deep bite is 21,3%, scissor bite is 3,2% and anterior open bite is 2%. The frequency of posterior open bite is 0,5%

Scientific presentations and publications:

- Petrunov VI. Methods of Epidemiological Evaluation of Malocclusion. Part 1: Orthodontic Indexes – Requirements, Orthod. revue, 2012; 14(1): 5-9
- Petrunov VI. Methods of Epidemiological Evaluation of Malocclusion Part 2: Indexes for Assessment of Orthodontic Treatment Need, Orthod. revue, 2012; 14(1): 10-5
- Petrunov VI, Ilieva J. A relational database for collecting and storing epidemiological data of malocclusion, Health and Science, 2012; 2(2): 40-3
- Petrunov VI. Epidemiological study of frontal sagittal malocclusion of children aged 7 - 14 years, Oral presentation, Official scientific session dedicated to the 20 - anniversary of the founding of Dept. of Dental Public Health, 12.05.2012

Contract 8/2011 Elaboration of pharmacotherapeutical and pharmacotechnological approach for optimization of pediatric drug therapy**Leading scientist:** Professor Valentina Petkova, PhD**Research team:**

- Assist. Prof. Milen Dimitrov PhD
- Assoc. Prof. Irina Nikolova, PhD
- Assist. Prof. Stanislava Yordanova
- Velislava Georgieva, PhD student

Organization unit: MU-Sofia, Faculty of Pharmacy, Department of Social Pharmacy**RESULTS:**

Both children and adolescents are entitled to obtain drug therapy that fully satisfies their needs and that is adequate to their age group. Of great importance is the fact that children are a specific group of patients and their drug treatment should not be a mechanically reduced adolescents' treatment. This issue studies the peculiarities of the pharmaceutical care for children, their pharmacotherapy and the ways for its improvement. The results from it proff the hypothesis stated – that the children pharmacotherapy in Bulgaria complies with the European guidelines; the children pharmacotherapy can be optimized through pharmaceutical care approach and it depends on the type of the drug formulation. The drug manufacturers have to pay attention to this possibility for rationalization of the drug usage especially for treatment of children, because the variety of tastes, shapes, smels and colors conform to the children age specificity can rationalize the drug therapy.

Scientific presentations and publications:

- Петкова В, Ибрахим А, Йорданова Ст, Вълчанова В, Андреевска К, Димитров М. Анализ на лекарствената терапия при пациенти в детска възраст, , Здравна политика и мениджмънт, 2011, том 11, №5, 16-20
- Dimitrov M, Petkova V, Andreevska K, Lambov N. Utilization of statistical methrds for evaluation and optimization of drug release rate from hydrogel tablets containing low dose acetylsalicylic acid, full text proceedings of the 15th Panhellenic Pharmaceutical Congress, Athens, 2011, PK033/available on CD-ROM/;
- Dimitrov M, Petkova V, Andreevska K, Lambov N. Pilot studies on development of modified drug relase tablets containing low dose acetylsalicylic acid, full text proceedings of the 15th Panhellenic Pharmaceutical Congress, Athens, 2011, PK034/available on CD-ROM/;
- Petkova V, Valchanova V, Ibrahim A, Nikolova I, Danchev N, Dimitrov M. Marketing approaches for OTC analgesics in Bulgaria, Biotechnology & Biotechnological Equipment Equipment (26) 2012 No 2, 2900-2925
- Ламбов Н, Димитров М, Петкова В. Педиатрични лекарствени форми - анализ на европейското законодателство, XII Национална конференция за ОПЛ и педиатри с международно участие, Слънчев бряг, 22-24.05.2011г., сс.14
- Петкова В, Димитров М, Йорданова Ст. Разработване на фармакотерапевтичен план за оптимизиране на лекарствената терапия при пациенти в детска възраст, Националната

конференция за преподаватели и студенти на тема „Здравни грижи - традиции и перспективи”, 29 - 30 март 2012г.,София,

- Dimitrov M, Petkova-Dimitrova V, Lambov N, Voicheva C. The influence of taste,smell, color and shape of drugs on children compliance. 8th World Meeting on Pharmaceutics,Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology, Istanbul,Turkey, 19th to 22nd March 2012,P94
- Петкова В, Димитров М, Войчева Хр, Ламбов Н. Възможности за оптимизиране на лекарствената терапия при пациенти в детска възраст, XIII Национална конференция за ОПЛ и педиатри с международно участие, Слънчев бряг, 23-25.05.2012г.,.
- Петкова В, Димитров М. Педиатрични лекарствени форми-регулаторни изисквания и фармако-технологични подходи,Симелпрес, София, 2012, ISBN 978-954-2918-53-0

Contract 11/2011 Pharmacoeconomic analysis of ambulatory pharmacotherapy costs in patients with diabet Type i

Leading scientist: Assoc. Prof. Mona Stefanova, PhD

RESEARCH TEAM:

- Assoc. Prof. Assena Stoimenova, PhD
- Assist. Prof. Manoela Manova, PhD
- Assist. Prof. Alexandra Savova, PhD
- Maria Dimitrova, MPharm
- Svetla Georgieva, MPham
- Maria Kamusheva, MPharm

Organization unit: MU-Sofia, Faculty of Pharmacy, Department of Social Pharmacy

RESULTS:

The goal of the study is to calculate the direct medical costs of diabetes and its complications for insulin users from health insurance fund point of view.

A 6-month, prospective, observational bottom-up cost study of diabetes type 1 and type 2 patients on insulin or combined insulin plus oral antidiabetic therapy was performed. Data have been collected for antidiabetic drugs, concomitant medications, medical devices and hospitalizations due to diabetes and its complications. Official drug prices were taken from the positive drug list. All other costs were obtained from the national framework contract. The annual cost per patient was calculated for the year 2011. 430 (254 type 2) patients were included into the study. The total cost per patient per year are varying among 700 and 1200 BGN. 57% out of them are hospitalization costs due to polyneuropathy, glaucoma, retinopathy, nephropathy, amputations, and diabetic angiopathy. Antidiabetic medicines account for 23% of all costs, medical devices for 4%, and outpatient treatment of complications and concomitant diseases for 16%. Statistically significant differences are observed in the cost structure between country regions with the highest cost per patient in the capital. The percentage of antidiabetic medicines in the total cost varies depending on the age group: 31% for 20-44 age range, 29% for 45-59 and 19% for diabetics above 60 years of age. On the opposite, the hospitalization cost due to diabetes and its complications is 61% in the oldest age group while in the youngest is 44%.

Our study confirms that the diabetes is an expensive disease with predominant contribution of complications in the total costs.

Scientific presentations and publications:

- Doneva M, Valov V, Borissova AM, Tankova Tz, Savova A, Petrova G, Czeck M. Cost of diabetes in insulin-treated patients in Bulgaria. 15th Annual European Congress, Berlin, 3-7 November 2012. Value in health, 2012; 15(7): PHS87
http://www.ispor.org/research_study_digest/details.asp

Contract 12/2011 Study of post-marketing drug surveillance and connection with e-Marketing – possibilities for education and introduction to the practice

LEADING SCIENTIST: Assoc. Prof. Ilko Nikolaev Getov, PhD

RESEARCH TEAM:

- Assist. Prof. Evgeni Grigorov
- Assist. Prof. Emilia Naseva, Faculty of Public health, Department of Health economics
- Veselina Stoyanova, PhD student
- Dimitar Manolov, PhD student
- Hristina Lebanova, PhD student
- Milena Ditova, student
- Tzvetelina Todorova, student
- Bogoslava Stefanova, student
- Yoanna Tzoneva, student

Organization unit: MU-Sofia, Faculty of Pharmacy, Department of Social Pharmacy, 2 Dunav Str. 1000-Sofia

RESULTS:

The postmarketing surveillance of drugs in Bulgaria is not sufficiently developed despite the existing legislative basis. The project aims to investigate the influence of factors aiming to improve the participation of physicians in post-marketing surveillance of drugs and the willingness to exploit the opportunities for e-marketing in Bulgaria. The implemented tasks within the project were limited to the development of training materials for ADRs and post-marketing surveillance of drugs, conducting field research on attitudes and physicians' (GPs and specialists) readiness for participation and the development of Web-based platform training and use of e-marketing as a tool to improve the reporting rate of ADRs in Bulgaria by medical specialists. The performed studies and intervention show that:

- respondents who consider themselves familiar with the ADRs reporting system at the end of the study are significantly higher;
- 90% of respondents believe the received materials useful for their practice.
- 98% of physicians use the Internet ($\frac{3}{4}$ less than 10 hours per week).
- extensive use of sites in foreign languages gives a much better perspective and timely access to the latest and most current information and means that any e-marketing campaign should be global (multilingual).

Scientific presentations and publications:

- Lebanova H, Manolov DK, Getov I. E-marketing – new routes to approach physicians and patients, 5th Congress oh pharmacy of Macedonia with international participation, Ohrid, Macedonia, 21-25 September 2011, PP-57, Macedonian Pharmaceutical Bulletin, 57 (Suppl) 2011.
- Lebanova H, Getov I. How to improve ADRs reporting in the scope of new EU requirements?, poster presentation at 13th National conference for GPs and paediatricians with international participation, Sunny beach, May 24-26 2012.
- Manolov D, Todorova T, Grigorov E. In-site investigation of the purposes for which the medical doctors in Bulgaria use internet, 11th International Congress of Medical Sciences for students and young doctors, Sofia, May 03-06, 2012.
- Manolov D, Stefanova B, Grigorov E. Self-assessment study for the time spent in Internet by medical doctors in Bulgaria, 11th International Congress of Medical Sciences for students and young doctors, Sofia, May 03-06, 2012.
- Info-meeting to present project results, 14/05/2012, meeting venue Faculty of pharmacy MU-Sofia.
- Lebanova H, Naseva E, Grigorov E, Stoyanova V, Getov I. In-site measuring of the role of educational package to increase GPs' awareness of ADR reporting system, 28th International conference on Pharmacoepidemiology and Therapeutic risk management, Barcelona, Spain, 23-26 August 2012, oral presentation, ID 750459.
- Drug safety – handbook to discover and report adverse drug reactions, Why medical specialists have to take action?, WHO/EDM/QSM/2002.2 brochure, translation and adaptation to Bulgarian, Sofia, 2011.
- Educational package on pharmacovigilance for healthcare professionals, CD-ROM, Sofia, 2011.
- Stoyneva V, Lebanova H, Grigorov E. Adverse drug reactions under reporting factors characteristics' in Bulgaria – an overview, Health policy and management, 2011 (11), 4, 97-102.
- Manolov D, Grigorov E, Getov I. Pharmaceutical e-marketing: Present and future trends, Health policy and management, 2011 (11), 6, 35-9.
- Grigorov E, Naseva E, Stoyneva V, Lebanova H, Getov I. Methodological approach for post-marketing surveillance study based on medico-social data, Social medicine, 2012 (14), 2-3, (under publication).
- Manolov D, Getov II, Naseva E. Practical approach to study medical doctors' habits and attitude to Internet, International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research, 17(1) 2012, number 01, 1-6, ISSN 0976-044X.
- Stoyneva V, Getov II, Naseva E, Lebanova H, Grigorov E. Physicians' Knowledge and Attitude towards Adverse Event Reporting System and Result to Intervention – Randomized Nested Trial among Bulgarian Physicians, Medicinski Glasnik 2013;Vol 10 No 2.
- Project web-site: www.pharmacoepi.info

**COMPETITION „YOUNG SCIENTIST 2010” AND „YOUNG
SCIENTIST 2011”**

MEDICO-BIOLOGICAL AREA „YOUNG SCIENTIST 2010”**Contract 6-D/2010 Interactions between the MIF-1 and Tyr-MIF-1 neuropeptides and the endocannabinoid system during immobilization stress-induced analgesia****PhD student:** Hristina Hristova Nocheva**PhD supervisor:** Adriana Ivanova Bocheva**Organization unit:** MU-Sofia, Faculty of Medicine, Department of Pathophysiology**RESULTS:**

Stress-factors modulate the endogenous opioid system. The analgesia due to stress is a phenomenon named stress-induced analgesia (SIA) and it possesses two components – an opioid and a non-opioid one. Data from literature showed that pain perception depends not only on the opioid modulation, but also on the cannabinoid one. The cannabinoid system in fact plays a key-role in the mediation/modulation of behavioral, neurochemical, neuroendocrine, neuroimmune and molecular responses to stress. The MIF-1 and Tyr-MIF-1 peptides bind to both opioid receptors and their own specific places in the brain, so they may have both opioid and anti-opioid effects. We didn't find any literature data concerning the effects of MIF-1 and Tyr-MIF-1 peptides on the cannabinoid system during SIA. The aim of the present scientific project was to study the interactions between MIF-1 and Tyr-MIF-1 and the cannabinoid system during immobilization-SIA (ISIA). The experiments were hold with male Wistar rats. Nociceptive test (Paw-pressure and Hot plate) were used after a model of immobilization stress. The results showed that MIF-1 and Tyr-MIF-1 peptides (both at a dose of 1mg/kg, i.p.) decreased ISIA. While injected along with an agonist or antagonist of the CB1-receptors MIF-1 and Tyr-MIF-1 decreased ISIA. While AM251 was injected to animals previously treated with naloxone (1mg/kg, i.p.) a statistically verified decrease of their effects was observed. The opioid system is consequently involved in immobilization SIA.

Scientific presentations and publications: Not included**Contract 8-D/2010 Genetic markers with prognostic value in high-grade gliomas****PhD student:** Gergana Stefanova Stancheva**PhD supervisor:** Prof. Vanio Ivanov Mitev, MD, PhD, DSc**Organization unit:** MU-Sofia, Molecular Medicine Center, Department of Medical Chemistry and Biochemistry**RESULTS:**

Brain tumours, in particular gliomas, are characterized by high mortality rate. A recent analysis of glial tumours has revealed somatic mutations in genes encoding isocitrate dehydrogenase isoforms 1 (*IDH1*) and 2 (*IDH2*) that occur early in tumour progression of brain neoplasias and very rarely in other tumours, are associated with good prognosis. Genetic aberrations in *IDH1* and *TP53* were detected to be associated with good prognosis. *IDH1* mutations were detected in 12 (24%) gliomas, all were G>A changes within the isocitrate binding site (R132) at position 395. No mutation was found in *IDH2*. Aberrations in *TP53* were detected in 14 (28%) tumours. Seven (58%) of them carried also an *IDH1* mutation. Patients with mutations in both *IDH1* and *TP53* were younger (median age 35) then

those with an aberration only in one gene (49,5) or non-mutated cases (55; $p=0,016$). Median survival of patients harbouring mutations in two genes was 44.3 months compared to those with mutation in one of the genes and non-mutated cases – 11,9 and 7,3 months, respectively ($p=0,04$). Our results indicate that together *IDH1* and *TP53* mutations identify gliomas with better survival and may be applied as prognostic biomarkers in Bulgarian patients with gliomas.

Scientific presentations and publications:

- Stancheva GS, Goranova T, Laleva M, Kamenova M, Mitkova A, Velinov N, Kaneva R, Poptodorov G, Mitev V, Gabrovsky N. *IDH1*, *IDH2* and *TP53* mutations in Bulgarian patients with glial tumours. Poster presentation. European Human Genetics Conference 2011, Amsterdam, The Netherlands, 28-31 May 2011. /Eur J Hum Genet, 2011, 19 (suppl 2): 198, P06.042/

Contract 15-D/2010 Research of the frequency of mutation in intron 7 and exon 8 of the SYCP3 gene in women with more than two recurrent spontaneous miscarriages

PhD student: Andrey Ventsislavov Kirov

PhD supervisor: Prof. Vanyo Ivanov Mitev, MD, PhD, DSc

Organization unit: MU-Sofia, Faculty of Medicine, Department of Medical Chemistry and Biochemistry

RESULTS:

This scientific research project is focused on high-risk women with recurrent spontaneous miscarriages (RSM). Based on previous publications we were looking for mutation in the “hotspot” region of SYCP3 gene, which include exon 8 and part of intron 7. A study group of 25 women with more than 2 RSM or at least one pregnancy with chromosome anomaly was prescreened for the classical polymorphisms in the coagulation factor genes (p. R506Q (*FV*), c.20210G/A (*Prothrombin*) and 4G/5G (*PAI-1*; *SERPIN-1*), which are associated RSM. The control group contained 20 women without RSM and at least one healthy child. No mutations in the targeted region of SYCP3 gene were detected in this well characterized group of Bulgarian patients. These results together with publications from the last one year are in contradiction with previously reported association between mutations in SYCP3 gene and RSM. These results as well as lack of full enough set of polymorphisms in the coagulation factor genes called for additional analyses (ACE deletion (D)/insertion (I) and F13A1 p.Val34Leu polymorphisms). To the group of patients with RSM additional 28 women were studied. The results were complexly analyzed, including the prescreened data for PAI-1 4G/5G polymorphism. D/D genotype of ACE was detected in 35.8% of the studied group. Thirteen out of fifty three patients (24.5%) carried combined heterozygous genotype 4G/5G (*PAI-1*), I/D (*ACE*) and four patients (7.6%) carried combined heterozygous genotype for all three studied polymorphisms The molecular genetic analysis we performed clarified the genetic predisposition for RSM in total of 32 (60.4%) women. Although we studied a highly selected group and additional analyses were performed, this study clarifies the genetic predisposition for RSM only in part of the studied patients.

Explicit explanation of the medical history of three of more RSM in the studied group is still missing and so continuously expansion of the studied risk factors and their complex interpretation are needed.

Scientific presentations and publications: Not included

Contract 9-D/2010 Analysis of polymorphisms in low-penetrance genes associated with high risk of breast cancer**PhD student:** Romyana Ivanova Dodova**PhD supervisor:** Prof. Vanio Ivanov Mitev, MD, PhD, DSc**Organization unit:** MU-Sofia, Faculty of Medicine, Dept. of Medical Chemistry and Biochemistry/
Molecular Medicine Center**RESULTS:**

In the majority of patients with familial breast cancer mutations in the major loci associated with the disease are not detected. Most likely the susceptibility to this type of cancer is determined by many loci, each with little effect on the individual risk for disease progression.

We have performed a case-control study of eight polymorphisms, previously associated with breast cancer in extensive genome studies. The investigated group consisted of 191 patients with family history of breast cancer and 151 healthy controls. The genotyping was performed by using TaqMan technology and the results analysed with Plink and VassarStat software. Three polymorphisms, rs2981579 and rs2981582 in FGFR2 gene, and rs3757318 in C6orf9, demonstrated association with breast cancer risk. The genotype A/A of rs2981579 (OR = 1.668; p = 0.007) and genotype A/A of rs2981582 (OR = 1.782; p = 0.005) appeared to increase the risk of breast cancer. The homozygosity for the G allele in rs3757318 (OR = 1.678; p = 0.03) was also associated with increased risk, while the genotype A/G appeared to have protective effect. The polymorphisms rs1056836, rs4973768, rs889312, rs2180341 and rs3803662 did not show any statistically significant association with breast cancer in the investigated sample.

Scientific presentations and publications:

- Dodova R et al. Analysis of polymorphisms in low-penetrance genes associated with high risk of breast cancer, Poster presentation, The European Human Genetics Conference, 2012

Contract 18-D/2010 Primary malignant epithelial lung tumors - immunohistochemical and genetic expression markers**PhD student:** Dora Marinova, MD**PhD supervisor:** Prof. Vladimir Nikolaevich Maksimov, MD, PhD**Organization unit:** MU-Sofia, Faculty of Medicine, Clinical center for pulmonary diseases, University hospital for pulmonary diseases "Saint Sofia".**RESULTS:**

Specimens from surgical resections of 138 patients who underwent radical operation for primary lung cancer were investigated. Immunohistochemical expression (IE) of Cytokeratin, TTF-1, alphaB-crystallin, Hsp27 and gene expression analysis (GEA) of EGFR, MINA53 and MEN1 was analysed in 68 cases, only immunohistochemically-37 (total n=150); only GEA-33 (total n=101). The histological type, pTNM stage, IE, GEA were analysed. Hsp27 cytoplasmic expression was observed in 97% of tumors, and nuclear expression was: large cell neuroendocrine carcinoma (LCNEC)-100%, small cell lung cancer (SCLC)-50%, squamous cell carcinoma (SCC)-50%, adenocarcinoma (AC)-35%, carcinoid tumors (CT)-29% (p<0.001). Nuclear expression of alphaB-crystallin was observed in

99%, and cytoplasmic-in 23% (65%-AC, 17%-CT, 10%-SCC, 10%-LCNEC, 5%-SCLC; $p=0.001$). Significant correlation between nuclear expression of alphaB-crystallin and N-status ($p<0.001$), pTNM stage ($p=0.02$), tumor size ($p=0.04$) was observed. Overexpression of EGFR was observed in 34% (SCC-61%, AC-31%, SCLC-23%, LCNEC-17%, CT-13%). Decreased expression of marker was observed in 22% (LCNEC-66%, SCLC-54%, CT-22%, AC-14%, SCC-7%) ($p<0.001$). Significant correlation between lack of expression of TTF-1 and overexpression of EGFR in SCC ($p=0.03$), or decreased expression of EGFR in LCNEC ($p=0.04$) was observed. MINA53 was overexpressed in 53%. Correlation between EGFR and MINA53 was observed in CT and SCLC ($p=0.01$). In SCLC was observed correlation between overexpression of MINA53 and lymph node metastases ($p=0.01$), and between MINA53 and advanced stage ($p=0.02$). Overexpression of MEN1 was observed in 57% of tumors, SCLC and CT predominantly. Significant correlation between overexpression of MEN1 and early stage SCC was observed ($p=0.03$).

Scientific presentations and publications:

- Marinova DM, Slavova YG, Trifonova N, Maksimov VI, Petrov D. Immunohistochemical expression of low weight heat shock proteins alphaB-crystallin and Hsp-27 in primary lung carcinomas. (article submitted)
- Marinova DM, Kachakova D, Stancheva G, Slavova YG, Maksimov VI, Mitkova A, Kaneva R, Mitev V. Gene expression analysis of MEN1 and EGFR in operated for primary lung cancer patients. 24th European Congress of Pathology, Prague, Czech Republic, 8-12 September 2012, abstract submitted.
- Marinova DM, Slavova Y, Titorenkov PI, Maksimov VI, Trifonova N, Djambazov VI, Tafradjiska M, Petrov D. Immunohistochemical expression of Hsp-27 and alphaB-crystallin in different histological subtypes of lung cancer. ERS 22th annual congress, Vienna, Austria, 1-5 September 2012, abstract submitted.
- Marinova DM, Stancheva G, Kachakova D, Mitkova A, Slavova Y, Maksimov VI, Kaneva R, Mitev V. Gene expression of EGFR and Mina53 in different histological subtypes of lung cancer. 22nd Biennial Congress of the EACR, Barcelona, Spain, 7-10 July 2012, abstract.

Contract 10-D/2010 Characterization of cord blood nuclear cells

PhD student: Valentina Kostova Atanasova

PhD supervisor: Elissaveta Jordanova Naumova

Organization unit: MU-Sofia, Faculty of Medicine, University hospital "Alexandrovska", Department of Clinical Immunology

RESULTS:

A comprehensive study of characterization of quantitative and qualitative cord blood composition was performed in 33 cord blood units, as well as investigation on living status of cells and the optimal methods for handling them. Using multicolor flow cytometric analysis was a key step to supplement the basic data on populations of immune cells presented in cord blood – T lymphocytes, B lymphocytes, NK cells and T regulatory cells. Within the CD34 positive cells was found expression of specific antigens which are typical for cells with high clonogenic and repopulating capacity. The findings in this study suggest that CD34+ population contains diverse group of cells with mixed phenotype, similar to common lymphoid progenitors and to some degree - to hematopoietic stem cells.

Investigation of optimal factors associated with a higher yield of nuclear/CD34+ cells per unit showed that the total number of nucleated cells contained in cord blood unit from vaginal delivery, as well as the mean net weight of cord blood, the total number of CD34+ cells, the size of the placenta and umbilical cord length were significantly higher than that from cesarean section delivery. No significant correlations were observed between newborn gender and nuclear/CD34+ cells yield, between gestational age and all analyzed factors in the present study. It is found that the net weight of cord blood is associated with neonatal weight.

Scientific presentations and publications:

- Atanasova V, Mihaylova A, Naumova E. Flow cytometric characterization of cord blood units. Workshop of Bulgarian specialists in flow cytometry, 29-30 April, Tryavna, Bulgaria.

MEDICO-BIOLOGICAL AREA „YOUNG SCIENTIST 2011”**Contract 15-D/2011 Effects of TYR-W-MIF-1 and TYR-K-MIF-1 neuropeptides on endocannabinoid system during cold stress induced analgesia****PhD student:** Hristina Hristova Nocheva, MD**PhD supervisor:** Prof. Adriana Ivanova Bocheva, MD, PhD**Organization unit:** MU-Sofia, Faculty of Medicine, Dept. of Pathophysiology, 2 Zdrave Str., 1431 Sofia**RESULTS:**

The results show that CB1 agonist alone possesses an antinociceptive effect, detected mainly through the PP-assay. After 1 hour of cold stress (*1h CS*) no statistically relevant change of the pain threshold was detected, but blockage of cannabinoid receptors by the selective antagonist AM251 led to a statistically relevant decrease of the pain threshold (PP-assay) and shortage of the HP-latency (HP assay). Injected along with anandamide Tyr-W-MIF-1 and Tyr-K-MIF-1 neuropeptides decreased cold stress-induced analgesia (cold SIA) detected by both PP- and HP assays. A more severe decrease followed Tyr-W-MIF-1 injection with hyperalgesia on the 30th min (HP assay). Blockage of CB1 by AM251 with following injection of Tyr-W-MIF-1 or Tyr-K-MIF-1 showed a high pain threshold (PP assay) with results close to data after *1 h CS* alone. The HP-latency showed a decrease of cold SIA by both the peptides after *1h CS* and blockage of CB1 by AM251. Animals pretreated with naloxone after *1h CS* and consecutive injection with AM251 and neuropeptides showed a decrease of cold SIA. The results confirm our hypothesis about changes in endocannabinoid system after interaction with the Tyr-W-MIF-1 and Tyr-K-MIF-1 neuropeptides during cold SIA. Such results may represent a starting point for future investigations about interactions between the endocannabinoid and the opioidergic systems.

Scientific publications and presentations:

- Bocheva A, Nocheva H, Hadjiolova R. Effects of Tyr-W-MIF-1 and Tyr-K-MIF-1 neuropeptides on opioid and cannabinoid systems during cold stress. Collection Annual Anniversary Conference with international participation St.Zagora, 21-22.05.2012.

Contract 22-D/2011 Alternative monitoring of changes in serum proteom in schizophrenia patients**PhD student:** Blaga Borisova Rukova, PhD students, Department of Medical Genetics**PhD supervisor:** Prof. Draga Ivanova Toncheva, MD, DSci**Organization unit:** MU-Sofia, Faculty of Medicine, Dept. of Medical Genetics, 2 Zdrave Str., 1431 Sofia**RESULTS:**

Schizophrenia is a multifactorial mental disorder with high frequency. The ethyology of this disease is yet unknown although it is clear that it is a result from complex interplay between genetic predisposition and environmental factors. Recently proteome screening of patients with schizophrenia

has been applied for biomarkers' identification. For the first time differential scanning calorimetry (DSC) is applied to characterize the thermodynamic behaviour of blood serum proteome from patients with schizophrenic disorders and compare it with the one of healthy control, and. DSC is highly-sensitive technique for direct study of conformational transitions in and determination of the main thermodynamic features of biological macromolecules. This approach is noninvasive for the patients and is promising as a novel diagnostic tool. This DSC investigation reveals significant modifications in the calorimetric profiles of the schizophrenia patients (92 serum samples) compared to the typical profile of healthy individuals. The main differences are reduction of the major thermal transition at 62 °C, appearance of an additional transition at around 60 °C and enhanced transitions at 75 °C and 85 °C. In the course of the follow up monitoring a subset of patients change their DSC profile due to the treatment. The changes in the thermodynamic parameters reflect the modified proteome of the schizophrenic patients and might complement the diagnostics.

Scientific publications and presentations:

- Todinova S, Rukova B, Krumova S, Toncheva D, Taneva S. "Calorimetric screening of the serum prteome in schizophrenia patients" abstract European conference of Biomedical physics and engineering, 18-20 october 2012.

Contract 23-D/2011 Investigation of *IDH1*, *IDH2* and *TP53* genes and 1p/19q chromosomal deletions in Bulgarian patients with malignant glial tumours

PhD student: Gergana Stefanova Stancheva

PhD supervisor: Prof. Vanio, Ivanov Mitev, MD, PhD, DSci,

Organization unit: MU-Sofia, Faculty of Medicine, Dept. of Medical Chemistry and Biochemistry, Molecular Medicine Center, 2 Zdrave Str., Sofia -1431

RESULTS:

Gliomas are characterized by high mortality rate. Combined chromosomal deletionc of the short arm of chromosome 1(1p) and the long arm of chromosome 19(19q) are a genetic hallmark of oligodendroglial tumours and are found in approximately 50% of all oligoastrocytomas. These aberrations are associated with favourable prognosis, improved overall survival and chemosensitivity not only in oligodendrogliomas, but also in astrocytomas even though they are rarer in astrocytic tumours. Mutations in *IDH1* and *IDH2* genes (coding for isocitrate dehydrogenase enzymes) in astrocytic tumours are commonly found together with loss of 1p and 19q. MLPA analysis of large genomic deletions within chromosome 1p and 19q performed using MLPA kit P088 showed loss of 1p and/or 19q in 18 out of selected 30 glial tumours (60%). Twelve gliomas (40% - 3 oligodendroglioma and 9 astrocytomas with *IDH1* mutations) showed no chromosomal aberrations in 1p/19q region. Codeletion of 1p and 19q was found in 9 patients (30%). The most frequent chromosomal deletion observed in our study was the partial loss of 1p chromosomal arm - 14 tumours. Our results indicate that losses in 1p/19q region may be applied as markers for better characterization of brain tumours in Bulgarian patients.

Scientific publications and presentations:

- Stancheva G, Goranova T, Laleva M, Kamenova M, Mitkova A, Velinov N, Kaneva R, Poptodorov G, Mitev V, Gabrovsky N. MLPA analysis of 1p/19q deletion in patients with

astrocytoma and oligodendrogliomas. *The 22nd Meeting of European Association for Cancer Research, 7-10 July 2012, Barcelona, Spain.*

Contract 24-D/2011 Association study of polymorphic variants in 11p15 loci and evaluation of their significance for developing of prostate cancer

PhD student: Darina Lyudmilova Kachakova

PhD supervisor: Prof Vanyo Ivanov Mitev, MD, PhD, DSci

Organization unit: MU-Sofia, Faculty of Medicine, Dept. of Medical Chemistry and Biochemistry, Molecular Medicine Center, 2 Zdrave Str., 1431 Sofia

RESULTS:

Prostate cancer (PC) is a polygenic disease for which many loci with little effect have been found. In the current study we performed association study using TaqMan® method for genotyping of 318 patients with PC and 257 controls (182 with benign prostatic hyperplasia and 75 population controls) in order to evaluate the role of polymorphic variant rs55930300 in chromosome loci 11p15 for development of PC. The selection of rs55930300 was based on our previous studies showing association of polymorphic variants located in this region with PC in Bulgarian patients. Genotype and allelic frequencies of rs55930300 did not show statistically significant difference among patients with PC and control group. There was no association of this polymorphism with clinicopathologic characteristics like Gleason score, tumor stage, PSA or presence of metastasis. To validate the current results it is necessary to perform a larger study. The gene associated with PC and responsible for the signal on chromosome region 11p15 in GWAS is not found yet. Therefore the fine mapping of this region has to proceed.

Scientific publications and presentations: Not included

Contract 25-D/2011 Genetic analysis of mutations in exon 11 of BRCA2 gene in Bulgarian patients with hereditary breast cancer

PhD student: Romyana Ivanova Dodova - PhD student, Dept. of Medical Chemistry and Biochemistry

PhD supervisor: Prof. Vanyo Ivanov Mitev, MD, PhD, DSci

Organization unit: MU-Sofia, Faculty of Medicine, Dept. of Medical Chemistry and Biochemistry, Molecular Medicine Center, 2 Zdrave Str., Sofia -1431

RESULTS:

In the present study we have performed genetic analysis for the presence of mutations in BRCA2 exon 11 in a group of 100 Bulgarian patients with breast cancer, fulfilling the international BCLC criteria for BRCA testing. The analysis was carried out by direct sequencing and led to the discovery of three pathogenic deletions, described in other European populations (6174delT (1%), 5946delCT (1%) and 6079delAGTT (1%). These frameshift mutations cause preliminary termination of the translation of BRCA2 protein. In the studied group of breast cancer patients two known polymorphic variants were found [T1915M (1.4%) and R2034C (2%)] leading to amino acid substitution type "missense". According to previously published population studies polymorphic

variants T1915M appeared to be associated with breast cancer, while R2034C is neutral or has minimal effect on the disease. In addition two synonymous polymorphic variants were found (K1132K, V1269V) as well as one deletion in intronic region of BRCA2 exon 11 (6,616,841 +80_6841 +83 delTTAA). In order to determine the association of the identified polymorphic variants with breast cancer risk in the Bulgarian population it is necessary to perform an associative case-control study with larger cohort.

Scientific publications and presentations:

- Dacheva D, Dodova R et al. Mutation screening of *BRCA2* exon 11 and exon 17 in Bulgarian breast cancer patients. European journal of cancer, volume 48, supp. 5 July 2012 p. S129 EACR-22, Barcelona, 7 -10 July 2012 (poster)

Contract 30-D/2011 Molecular-genetic analysis of SLC2A1 gene and phenotype-genotype correlations in patients with early-onset absence epilepsy

PhD student: Dalya Metodieva Kancheva, PhD student, Dept. of Medical Chemistry and Biochemistry

PhD supervisor: Chlen corr. Vanio Ivanov Mitev, MD, PhD, DSci

Organization unit: MU-Sofia, Faculty of Medicine, Molecular Medicine Center, Department of Medical Chemistry and Biochemistry, 2 Zdrave Str., Sofia -1431

RESULTS:

Twenty-nine patients with childhood absence epilepsy have been included in the molecular-genetic study of the SLC2A1 gene (13 with EOAE), 9 with CAE, 5 with MAE and 2 patients with absence but without precise clinical diagnosis. The patients belong to the following ethnic groups – 25 Bulgarians, 2 Roma gypsies and 2 Turkish. Sequencing data analysis of SLC2A1 gene revealed 10 different molecular defects – 2 pathological (mutations) and 8 polymorphisms. Both mutations are new and affect the coding sequence of the gene. Mutation c.1078C>T is a nucleotide substitution in exon9, which leads to a substitution of the Gln360 codon by a Stop-codon (aa.Q360X). It is found in the isolated case of MAE and developmental problems. The other mutation c.480C>A is a nucleotide substitution that changes His160 to Gln in the fifth transmembrane domain of the GLUT1-protein. The mutation was found in patient with a typical form of CAE. Results from the clinical molecular-genetic study of the SLC2A1 gene allow the correct genetic diagnosis, make the prognosis of the disease more precise and influence the genetic consulting in the affected families. In general, these results and the establishment of a method for mutation analysis of SLC2A1 gene will contribute to the implementation of more differentiate approach in the molecular diagnostics of the epilepsy.

Scientific publications and presentations: Not included

Contract 21-D/2011 Development of an analytical method for quantification of homocysteine thiolactone by lc/ms in biological samples

PhD student: Silviya Rumenova Ruseva

PhD supervisor: Prof. Vanio Ivanov Mitev, MD, PhD, DSci

Organization unit: MU-Sofia, Faculty of Medicine, Dept. of Medical chemistry and biochemistry, 2 Zdrave Str., 1431 Sofia

RESULTS:

New analytical method for quantification of homocysteine thiolactone in biological samples based on HRAM (high resolution accurate mass) mass spectrometry was performed. The developed method is a specific, sensitive, precise and has an extremely fast and easy sample preparation. Analysis of homocysteine thiolactone is performed by high resolution mass spectrometry after a specific, pre-column derivatization with 2-aminoacridonyl-N-succinimidyl carbonate (ASC). The usage of derivatization reagent improves analytical characteristic of the method as specificity, sensitivity and precision. The method meets the validation criteria for linearity, repeatability and recovery. The limit of detection (LOD) is 0,56 pM/L and the limit of quantification (LOQ) is 1,86 pM/L. These advantages allow quickly analyzing of the large numbers of biological samples with precision and accuracy, without allowing the degradation of unstable thiolactone. Practicality of the newly developed method was tested using biological samples - plasma and urine.

Scientific publications and presentations:

- XI National Conference of Chemistry for students and PhD students, Sofia, 14-16 may 2012, page 22

Contract 10-D/2011 Small heat shock proteins in reproductive system and conceptus in some mammals under physiological conditions and pathology

PhD student: Iliana Nickolaeva Buteva-Hristova

PhD supervisor:

- Assoc. prof. Nedka Lubomirova Trifonova, MD, PhD
- Assoc. prof. Iliia Zvetanov Vatev, MD, PhD

Organization unit: MU-Sofia, Faculty of Medicine, Department of Biology, 2 Zdrave Str., 1431 Sofia

RESULTS:

We have followed the expression of α B-crystallin and hsp27 in reproductive organs of mouse, in human conceptus and in sera of infertile women. First we produced high-titer rabbit hyperimmune serum against α B-crystallin. Using it, as well as Santa Cruz antibodies against α B-crystallin and Hsp27, on immunohistochemistry we prove different localization and expression of α B-crystallin and Hsp 27 in reproductive system of female mouse. Studying human conceptus with immunohistochemistry and with the same antibodies, we observed drop in the levels of these proteins in syncytiotrophoblast and decidua around the time of transformation of chorion to placenta. This may be related to the antiapoptotic and cytoprotective effect of both proteins, since this is a time for intense tissue differentiation and reorganization in the newly-formed placenta. The presence of α B-crystallin in decidua and its absence in mouse oocytes on immunofluorescence shows that α B-crystallin is a predominantly maternal factor in very early pregnancy. ELISA and immunoblot have revealed elevated levels of anti- α B-crystallin in patients with reproductive failures compared to a control group of healthy women who have just delivered a baby. This suggests a relationship between the expression of small heat shock proteins and autoimmune reaction against them as a possible reason for infertility.

Scientific publications and presentations:

- Hristova I. Role of heat shock proteins (HSP) in human and mammalian fertilization and pregnancy. Part I. Akush Ginekol (Sofia). 2012;51(5):45-9.
- Hristova I. Role of heat shock proteins (HSP) in human and mammalian fertilization and pregnancy. Part II. Akush Ginekol (Sofia). 2012, 51(6):37-40
- Buteva-Hristova I, Trifonova N, Vatev I et al. Constitutive expression of small heat shock proteins Hsp27 and Alpha-B crystalline in first trimester human pregnancy. AIRI, 2012:67 (Suppl 1):45-46.
- Buteva-Hristova I, Sabit Z, Lazarov V et al. 9-th National conference in medical biology. Pleven. 21 -23 October 2011. 43 -44.
- Buteva-Hristova I, Trifonova N, Vatev I et al. 13-th International Symposium of Reproduction. Varna, Bulgaria. 22 – 24 June 2012. 45-46

Contract 1-D/2011: Pulmonary neuroendocrine tumors – correlation of immunohistochemical expression markers with clinicopathological characteristics

PhD student: Dora Marinova Marinova, MD

PhD supervisor: Prof. Vladimir Nikolaevich Maksimov, MD, PhD

Organization unit: MU-Sofia, Faculty of Medicine, Clinical center for pulmonary diseases, University hospital for pulmonary diseases “Saint Sofia”, 19 Acad. Iv. Geshov blv, 1431 Sofia

RESULTS:

Specimens from surgical resections of 143 patients with pulmonary neuroendocrine tumors (pNET) were investigated (typical carcinoid TC, n=64; atypical carcinoid AtC, n=13; small cell lung cancer SCLC, n=51; large cell neuroendocrine carcinoma LCNEC, n=15). The histological type, pTNM stage, immunohistochemical expression of p-alphaB-crystallin (mSer 59), Hsp27, p-mTOR (Ser 2448), p-p70S6k (Ser 411), Ki-67 and EGFR were analysed. Hsp27 and p-alphaB-crystallin expressions were observed in almost all of the cases (in 93% and in 95%). They significantly correlated with TC and AtC histology ($p < 0.001$; $p = 0.004$), earlier stages ($p = 0.006$; $p = 0.03$), without metastases ($p = 0.02$; $p = 0.01$), tumor size $> 3\text{cm}$ ($p = 0.05$; $p = 0.01$) and lower Ki-67 PI ($p < 0.001$; $p = 0.004$). Hsp27 and p-alphaB-crystallin are potential targets for therapy and diagnostic and prognostic biomarkers candidates. High Ki-67 PI significantly correlates with SCLC & LCNEC, larger size, metastases and advanced stages ($p < 0.001$) – a useful prognostic marker for differential diagnosis in pNETs. The higher % of EGFR expressing cells (in 36% of cases) correlates with TC (55%) and LCNEC (65%) in contrast with SCLC (25%) ($p = 0.01$ и $p = 0.002$). EGFR expression significantly correlates with earlier stages – a prognostic but also a predictive marker – and shows sensitivity to target therapy. Higher levels of p-mTOR and p-p70S6k expression significantly correlate with low grade ($p = 0.005$; $p = 0.05$) and with earlier stages ($p = 0.003$; $p = 0.05$) – with a prognostic value but also are a future predictive markers showing sensitivity to target therapy.

Scientific publications and presentations:

- Marinova DM, YG Slavova, N. Trifonova, VI. Maksimov, D. Petrov. Immunohistochemical examination of low weight heat shock proteins - alphaB-crystallin and Hsp27 – expression in primary lung carcinomas. Thoracic Medicine, 2012, IV, 1: 64 – 77.

- Marinova DM, Stancheva G, Kachakova D, Mitkova A, Slavova Y, Maksimov VI, Kaneva R, Mitev V. Gene expression of EGFR and Mina53 in different histological subtypes of lung cancer. Poster 627. 22nd Biennial Congress of the European Association for Cancer Research, Barcelona, Spain, 7-10 July 2012. European Journal of Cancer, 2012, vol 48, suppl 5: S148-S149.
- Marinova D, Slavova Y, Titorenkov PI, Maksimov VI, Trifonova N, Djambazov VI, Tafradjiiska M, Petrov D. Immunohistochemical expression of Hsp27 and alphaB-crystallin in different histological subtypes of lung cancer. 22nd European Respiratory Society Annual congress 2012, Vienna, Austria, 1-5 September 2012. Thematic poster session. Abstract No 645. Eur Resp J, 2012.
- Marinova DM, Slavova YG, Trifonova N, Maksimov VI, Petrov D. Immunohistochemical examination of low weight heat shock proteins - alphaB-crystallin and Hsp27 – expression in primary lung carcinomas. Poster - 01. National Pathological Conference, Sofia, Bulgaria, 1-2 June 2012. Scientific program with abstracts: p.9-10.
- Marinova DM, Slavova YG, Trifonova N, Maksimov VI, Petrov D. Immunohistochemical examination of low weight heat shock proteins - alphaB-crystallin and Hsp27 – expression in primary lung carcinomas. Oral presentation. 4th Congress of the Bulgarian Respiratory Society, Sofia, Bulgaria, 14-17 June 2012. Scientific program with abstracts: p. 41.

Contract 4-D/2011 Optimisation of precise molecular-biological method for analysis of DD3 genetic marker for early prostate cancer diagnostics, as well as detection of pathological fusion transcripts (TMPRSS2-ERG) in prostate cancer patients

PhD student: Mihaela Kostantinova Lukova, MSc

PhD supervisor: Prof. Vanyo Ivanov Mitev, MD, PhD, DSci

Organization unit: MU-Sofia, Faculty of Medicine, Dept. of Medical Chemistry and Biochemistry, 2 Zdrave Str., 1431 Sofia

RESULTS:

Optimization of methods for analysis of the DD3 tumor-specific marker for PCa and the determination of TMPRSS2-ERG fusion status in different biological specimens. Methods for isolation of total RNA from different biological specimens: prostate tissues, prostate biopsies, urine, venous blood, sperm were optimized. A method for semi-quantitative assessment of DD3 marker for detection of PCa conditions was optimized. DD3 showed expression in prostate tissue after prostatectomy and also in a patient with suspected PCa diagnosis. It was noticed, that the use of urine sediments in patients, treated by beta- blockers is impossible, because the active chemical substance excreted by the urine inhibits the amplification reaction. Pathological TMPRSS2-ERG transcripts were detected in patients with prostate carcinoma, showing also positive DD3 expression. The presence of TMPRSS2-ERG fusions is a marker for aggressive behaviour of PCa and can be used to determine metastatic, aggressive and androgen-independent subset of PCa. Our results are in accordance with the data from the conventional histology and also with the published ones. Future directions: Selection of additional molecular markers, which to provide accurate molecular profile of the disease. This would help the adequate personalized therapy and would favor positive outcome for the patients.

(200 words)

Scientific publications and presentations: Not included

Contract 26-D/2011 Promoter hypermethylation in laryngeal carcinogenesis

PhD student: Stanislav Hristov Jordanov, MD

PhD supervisor: Assoc. Prof. Mincho Belchev Melnicharov, MD, PhD

Organization unit: MU-Sofia, Faculty of Medicine, Dept. of Otolaryngology, University Hospital “Tzaritza Yoanna –ISUL”, 8th Byalo more str

RESULTS:

Our previous study on laryngeal squamous cell carcinoma (LSCC) showed hypermethylation in the promoter regions of *MGMT*, *CDKN2A* and *MLH1* genes. However, because of the small number of examined patients correlations that were found, did not show statistical significance. In the current project the number of patients was increased to 100 and promoter hypermethylation in four highly methylated in LSCC genes (*MGMT*, *CDKN2A*, *MLH1* and *DAPK*) was studied. Correlations with biological features of the tumours were also examined. Current project resulted in optimization of conditions for analysis of promoter hypermethylation in the selected 4 genes by MS-HRM (Methylation-Sensitive High-Resolution Melting) – highly sensitive method that is suitable for diagnostic purposes. Methylation was found in 61,5%, 46.9%, 45.8% and 41.4% of patients in genes *MGMT*, *CDKN2A*, *MLH1* and *DAPK*, respectively. More than 8% of the patients with LSCC showed hypermethylation in all 4 genes while in 81.3% of cases methylation was present in at least one of the studied genes. Statistical analysis of the correlations with clinical data showed that hypermethylation of *CDKN2A* and *MLH1* independently increased the risk of lymph node metastases and epigenetic inactivation of *MLH1* was associated with excessive alcohol consumption.

Scientific publications and presentations:

- Pierini S, Jordanov S, Mitkova A, Chalakov I, Kaneva R, Mitev V, Melnicharov M, Goranova T. *CDKN2A* promoter hypermethylation is associated with environmental risk factors in patients with laryngeal carcinoma. *The 22nd Biennial Congress of European Association for Cancer Research, 7-10 July 2012, Barcelona, Spain.*

MEDICO-CLINICAL AREA „YOUNG SCIENTIST 2010”

Contract 13-D/2010 Investigation of the cognitive impairment in patients with Congenital cataracts, facial dysmorphism, neuropathy syndrome. Determining the pathological changes in the central nervous system of these patients and their correlations with the cognitive impairment

PhD student: Teodora Kancheva Chamova

PhD supervisor: Prof. Ivailo Tournev, MD. DSc and Assoc. Prof. Margarita Raycheva, PhD

Organization unit: MU-Sofia, Faculty of Medicine, University hospital “Alexandrovska”, Clinic of Neurology

RESULTS:

CCFDN is a rare genetic disorder of autosomal recessive inheritance, caused by mutation in the *CTDPI* gene. The clinical manifestations include congenital cataracts, facial dysmorphism, peripheral neuropathy due to primary hypomyelination, growth delay, intellectual impairment and hypogonadism. **OBJECTIVE:** To characterize cognitive performance and structural CNS changes in affected individuals, as well as the existing correlations between the cognitive impairment and the pathological changes in the neuroimaging studies. Verbal and non-verbal intelligence, activities of daily living and social adaptation were assessed in 17 CCFDN patients aged 4 to 47 years, with diagnosis confirmed by mutation testing. Brain magnetic resonance imaging (MRI) was performed in 17 patients. Fourteen patients (82.4%) had mild mental retardation (IQ=50-70) while three patients (17,6%) had borderline intelligence (IQ=70-80). There isn't a statistically significant difference between the verbal and the nonverbal tests. MRI, performed in the affected individuals, demonstrated cortical atrophy in 8 patients: in 6 of them it was discreet, whereas in two it was well pronounced with predominant involvement of the frontal areas. MRI found ventricular enlargement in 7 patients as well as thinning of corpus callosum in one of them, focal subcortical white matter lesions in 9, lesion in the right nucl. caudatus in 1; megacysterna magna – in 3, cerebellar vermis hypoplasia and enlargement of the fourth ventricle in 1. Mild mental retardation or borderline intelligence, with a similar level of involvement of verbal and nonverbal skills, is present in patients with CCFDN and is probably enhanced by visual impairment and social deprivation of the affected subjects. The abnormalities on brain MRI include diffuse cerebral atrophy, enlargement of the lateral ventricles, and occasional focal lesions, more pronounced in the older CCFDN patients, probably due to demyelination, similar to those seen in the peripheral nervous system.

Scientific presentations and publications:

- Chamova T, Guerguelcheva V, Raycheva M, Penev L, Zlatareva D, Bichev S, Tournev I. Investigation of the cognitive impairment and brain imaging characteristics of patients with congenital cataracts, facial dysmorphism, neuropathy (CCFDN) syndrome. XII National neurology congress with international participation. Borovetz 19-21.05.2011. (107)

Contract 16-D/2010 Immunological correlations in different types of myositis

PhD student: Desislava Raykova Kalinova, MD

PhD supervisor: Prof. R. Rashkov, PhD, DSc

Organization unit: MU-Sofia, Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, University Hospital “St. Ivan Rilski”, Sofia, Clinic of Rheumatology, Laboratory of clinical Immunology

RESULTS:

One or more autoantibodies (Abs) were present in 70% of patients with autoimmune myositis in this study. The most common Abs were anti-Ro52 (41%), followed by anti-Ro60 (19%), anti-dsDNA (17%), anti-Jo-1 (16%) Abs. Other Abs were present from 9% to 1% of patients. Anti-U₁RNP Abs was detected in any patients with autoimmune myositis. We found statistical significance of correlations between some clinical features and definite serum autoantibodies. Anti-PL-7 and anti-PL-12 Abs were present in patients with polymyositis and dermatomyositis. We found anti-PM/Scl, anti-Ro52, anti-Ro60, anti-La Abs in patients with poly-/dermatomyositis, as well as patients with overlap syndroms characterized by symptoms of myositis. Anti-Sm, anti-CENT-B, anti-dsDNA and anti-Scl70 Abs were detected in patients with overlap syndroms with leading features of systemic lupus erythematoses and progressive systemic sclerosis. Myositis-specific autoantibodies (MSAs) were present only in 11% of enrolled patients with myositis. MSAs were associated with Abs typical of other connective tissue diseases in 89% of patients. We found that much of autoimmune myositis was composed of overlap syndroms in the current study or this is the most common type of myositis.

Scientific presentations and publications:

- Kalinova D, Ivanova E, Kyurkchiev D, Altankova I, Rashkov R. Myositis-specific autoantibodies and increased IFN- γ secretion in patients with idiopathic inflammatory myopathies. *Rheumatology (Bulgaria)*, 2010, 2, 51-56.
- Kalinova D, Rashkov R. Comparison of classification system of Bohan&Peter and clinicoserological classification of Troyanov in a group of patients with myositis in Bulgarian population. In the press *Rheumatology (Bulgaria)*.
- Kalinova D, Ivanova E, Kyurkchiev D, Dimitrov S, Altankova I, Rashkov R, Kadinov V. Frequency of the autoantibodies in a group of patients with myositis. *Rheumatology Conference with International Participation 19 – 22 October 2011, Riu Pravetz Complex*.
- Kalinova D, Todorova E, Kyurkchiev D, Marinova D, Altankova I, Rashkov R. Frequency and relationships between autoantibodies and clinical features in 70 patients with autoimmune myositis in Bulgarian population. *EULAR, Berlin, 2012*.

Contract 12-D/2010 Menstrual disorders and the role of the adipose tissue in overweight adolescents

PhD student: Sesil Erolova Kedikova-Andreeva

PhD supervisor: Milko Marinov Sirakov

Organization unit: MU-Sofia, Faculty of Medicine, University Hospital of Obstetrics and Gynecology “Maichin dom”

RESULTS:

In the current study there had been included 175 girls between 13 and 18 years old. Twelve of them had been excluded because of oral contraceptive treatment or having some kind of other endocrine pathology. Thus our cases had reached the number of 163. Ninety nine of them had formed the control group and the rest 64 – the patient group. It had been subdivided into two groups according to matching or not PCOS criteria: group A – incomplete PCOS, group B – PCOS. The antropometric

data had shown statistically significant difference between BMI, adipose tissue percentage, water percentage, waist circumference and waist to hip ratio between group A and B compared with controls. The results of sex hormones, adipocytokines and HOMA index had been similar. With the correlation analysis, which had been performed it had been proven the correlation of menstrual disorders with BMI, adipose tissue, insulin resistance, adipocytokines and sex hormone changings. Thus the working hypothesis of the study was confirmed.

Scientific presentations and publications:

- Kedikova S, Sirakov M, Boyadzieva M. Metformin therapy – effective or not for the treatment of PCOS in adolescence, J. Obstetrics and Gynecology, 2011 – Proceedings of 12th European Congress of Pediatric and Adolescent Gynecology, 25-28 may 2011, Plovdiv, Bulgaria
- Kedikova S, Sirakov M, Boyadzieva M. Myoinositol - an alternative for insulin resistance treatment in adolescence, J. Obstetrics and Gynecology, 2011 – Proceedings of 12th European Congress of Pediatric and Adolescent Gynecology, 25-28 may 2011, Plovdiv, Bulgaria
- Kedikova S, Sirakov M, Boyadzieva M. Metformin therapy – effective or not for the treatment of PCOS in adolescence (oral presentation); 12th European Congress of Pediatric and Adolescent Gynecology, Plovdiv, Bulgaria, 25-28 may 201, abstract book – p.30
- Kedikova S, Sirakov M, Boyadzieva M. Myoinositol - an alternative for insulin resistance treatment in adolescence(oral presentation), 12th European Congress of Pediatric and Adolescent Gynecology, Plovdiv, Bulgaria, 25-28 may 201, abstract book – p.31

Contract 1-D/2010 Evaluation of dysglycaemia in patients with acute coronary syndrome

PhD student: Zheyne Vlaeva Cherneva, MD

PhD supervisor: Prof. Stefan Veselinov Denchev, MD, svdbg@yahoo.com

Organization unit: MU-Sofia, Faculty of Medicine, Dept. of Internal Medicine, University Hospital “Aleksandrovska”, Clinic of Cardiology, 1 G. Sofiiski Str 1431 – Sofia, Bulgaria

RESULTS:

The study included 256 consecutive patients with ACS that were hospitalized to Clinic of Cardiology, University Hospital “Aleksandrovska” for the period 03.2009-12.2010. Their diagnosis at admission were STEMI - 147 (57, 42%), NSTEMI – 23 (8, 9%), unstable angina – 86 (33, 59%). According to their glucose metabolic status: 50 (19, 92%) were normal, 69 (27. 49%) – with known diabetes, 52 (20, 71%) with newly diagnosed diabetes; 80 (31, 87%) – with newly diagnosed impaired glucose tolerance. Acute hyperglycaemia (glycaemia at admission and fasting glucose) could be used as metabolic surrogate markers for ventricular systolic dysfunction. Persistent hyperglycaemia (TAG) is as an independent prognostic marker for 6-month survival. TNF-alpha is a more specific marker of low-level inflammation that does not have any prognostic significance. Hyperglycaemia in patients with ACS rather reflects an underlying impairment in glucose metabolism and TNF-alpha might be a trigger for its clinical presentation.

Scientific presentations and publications:

- Cherneva Zh, Denchev SV, Cherneva R et al. Clinical significance of hyperglycaemia in Acute Coronary Syndrome patients. Acute Cardiac Care 2011, Vol. 13, No. 4 , Pages 211-218

- Cherneva ZV, Denchev SV, Gospodinova MV, Cakova A, Cherneva RV. Inflammatory cytokines at admission--independent prognostic markers in patients with acute coronary syndrome and hyperglycaemia. *Acute Card Care*. 2012 Mar;14(1):13-9.
- Cherneva Zh, Denchev SV, Gospodinova MV et al. Clinical significance of hyperglycaemia in ACS patients. *Acute Cardiac Care*. Copenhagen, Denmark 16-19.10.2010

Contract 3-D/2010 Assessment of morphological and functional changes in peripheral arteries in individuals with risk factors for atherosclerosis

PhD student: Natalia Nikolaeva Spasova

PhD supervisor: Prof. Assen Goudev, MD, DSc

Organization unit: MU-Sofia, Faculty of Medicine, University Clinical Centre of Emergency Medicine, Clinic of Cardiology, University Hospital "Tsaritsa Yoanna – ISUL"

RESULTS:

To evaluate early physiological and morphological vascular changes in patients with risk factors of atherosclerosis and to identify patients with high risk for cardio and cerebro-vascular diseases. Ninety nine patients aged from 45 to 59 years, without cardio and cerebro-vascular diseases were examined. Patients were divided in two groups with (66) and without (33) metabolic syndrome according to NCEP ATP III criteria. Carotid-femoral pulse wave velocity (PWV), central aortic pressure, Augmentation Index, intima-media thickness of common carotid artery (IMT), endothelial function and levels of biomarker phospholipase A2 (Lp-PLA2) were used to identify early vascular abnormalities. Central aortic systolic pressure ($123,74 \pm 13,39$ vs. $117,09 \pm 12,47$ mm/Hg, $p=0.047$), PWV ($9,71 \pm 1,92$ vs. $7,75 \pm 1,10$ m/s, $p<0.0001$), IMT ($0,65 \pm 0,12$ vs. $0,57 \pm 0,08$ mm, $p=0.003$) and Lp-PLA2 levels (682.3 ± 205.6 vs. 484.38 ± 232.95 ng/ml, $p=.007$) were significantly higher in patients with metabolic syndrome. There were no statistically significant difference in Reactive Hyperemia Index and Augmentation Index between both groups. Increased arterial stiffness, intima-media thickness and Lp-PLA2 levels determined patients with metabolic syndrome as high risk group for vascular complications. Early detection of arterial abnormalities and start appropriate treatment may improve risk prediction and save quality of life in patients with risk factors for atherosclerosis.

Scientific presentations and publications:

- Spasova N et al. Vascular Rigidity – Can it help us in cardiovascular risk prediction? Early vascular abnormalities in patients with metabolic syndrome. *Journal of Cardiovascular Medicine*; 2010.
- Spasova N. et al. Association between metabolic syndrome and early vascular abnormalities in patients without cardiovascular diseases. 31-st Balkan Medical Week, 31, Athens, Greece, 28-31.10.2010
- Spasova N. et al. Lp-PLA2 and early vascular alterations in patients with metabolic syndrome. Turkish society of Cardiology, 27 th National Cardiology Congress. Istanbul, 27-30.10.2011

Contract 5-D/2010 Assessment of alcoholic consumption in chronic hepatic diseases**PhD student:** Cvetelina Dimitrova Marinova, MD**PhD supervisor:** Prof. Luydmila Mateva Vladimirova, MD and Prof. Dobrin Avramov Svinarov, MD**Organization unit:** MU-Sofia, Faculty of Medicine, Dept. of Internal Medicine, University Hospital “St. Ivan Rilski”, Clinic of Gastroenterology, 15 Ivan Geshov, blv, Sofia 1431**RESULTS:**

CDT level were measured in 328 patients (225 males and 103 females)- 39 healthy control group and 289 patients with hepatic diseases- alcoholic liver disease, nonalcoholic fatty liver disease, chronic hepatitis C and chronic hepatitis B. In 80.8% of them (n=265) the levels of CDT were less than 1.2%, which are in the normal range. Pathological levels were detected in 8 patients (n=5 with alcoholic liver disease, n=2 alcoholic liver cirrhosis, n=1 with chronic hepatitis C). The group with indifferent levels between 1.2-2.5% consist of 55 individuals. No correlation was detected between CDT and markers for chronic alcohol intake- ASAT, GGT, MCV. Correlations were found between CDT and sex (P=0.09, r =0.412) and between ASAT and GGT (P=0.041, r =0.329). An association was found between CDT in ALD and NAFLD (Mann-Whitney U, P=0.005) so CDT can be used as a biomarker for differential diagnosis. An association was established also between CDT and sex (Mann-Whitney U, P=0.046). Increasing the numbers in the group with ALD could make the data more precise and could help for revealing new correlations and associations.

Scientific presentations and publications: Not included**Contract 11-D/2010 Adipocytokines in normal and complicated with gestational diabetes pregnancy****PhD student:** Mariya Veskova Boyadzhieva**PhD supervisor:**

- Prof. Sabina Zacharieva
- Assoc. Prof. Iliana Atanasova

Organization unit: MU-Sofia, Faculty of Medicine, Clinical Center of Endocrinology**RESULTS:**

Adipose tissue plays a role in regulation of insulin resistance (IR) during pregnancy, which is further enhanced by pregnancy complications, such as gestational diabetes (GD). Adipocytokines have been implicated in the regulation of maternal metabolism and gestational IR. Data concerning the pattern of adipocytokines secretion in normal and complicated pregnancies are still limited and controversial. The aim of the study is to assess the role of adipocytokines and some metabolic parameters and to compare them in normal and GD pregnancies. 236 pregnant women were recruited for the purposes of the study (127 with GD and 109 healthy pregnant controls) between 24 and 28 week of gestation were tested, measuring fasting blood glucose (FBG), insulin levels, HbA1c, hsCRP and adipocytokines (adiponectin, leptin, resistin, apelin and visfatin) by ELISA. Women with GD were older than the healthy controls (p<0.006), had higher fasting glucose levels (p<0.0001), higher HOMA index (p<0.0001), HbA1c (p<0.03), higher leptin (p<0.0001), lower adiponectin (p<0.05) and apelin (p<0.009). We did not observe differences in resistin (p>0.317), visfatin (p>0.218) and hsCRP levels (p.0.523). There was significant difference in body mass index (BMI) before pregnancy and at the time

of screening ($p < 0.05$), also we observed significant difference in BMI between GDM and control groups ($p < 0.001$). Leptin and adiponectin correlates with the main metabolic parameters, however from the other adipocytokines only resistin correlated with HOMAIR index. The results of this study show that serum concentrations of adiponectin and leptin could be useful tool in the management of pregnant women with GDM. We need more evidence for the use of the other adipocytokines – apelin, visfatin and resistin.

Scientific presentations and publications:

- Бояджиева М, Атанасова И, Танкова Ц, Тодорова К, Димитрова В, Захариева С. Адипоцитокини при нормална и усложнена с гестационен захарен диабет бременност. сп. Ендокринология, бр. 1 2010, стр. 30-40
- Boyadzhieva M, Atanasova I, Zacharieva S, Tankova T, Markov D, Dimitrova V, Todorova K, Grozeva G, Chakarova N. Adipocytokines visfatin and apelin in normal and complicated with gestational diabetes pregnancy. 6-9 April, 2011 Prediabetes and metabolic syndrome, Madrid, Spain
- Boyadzhieva MV, Atanasova I, Zacharieva S, Tankova T, Markov D, Dimitrova V, Stoykova V, Kedikova S, Todorova K, Grozeva G, Chakarova N. Adipocytokines in normal and complicated by gestational diabetes mellitus pregnancy. The 6th International symposium on Diabetes and Pregnancy, 23 – 26.03.2011, Salzburg, Austria

Contract 17-D/2010 Retrospective analysis of the diagnostic and therapeutic approach in patients with impaired somatotrope secretion (hypo-, hypersomatotropism) on the basis of own control group for Insulin-like growth factor -1

PhD student: Silvia Zhivkova Vandeva

PhD supervisor: Prof. Sabina Zacharieva Zacharieva

Organization unit: MU-Sofia, Faculty of Medicine, Clinical Center of Endocrinology and Gerontology, University Hospital for Active Treatment on Endocrinology ‘Akad. Iv. Pentchev’

RESULTS:

The aim of the present study was to evaluate in a retrospective manner the diagnostic and therapeutic approach in patients with disturbances in the somatotrope axis using own control group for normal values of Insuline-like growth factor – 1 (IGF-1, Immunothech). 330 healthy volunteers participated in the study as controls. People with presence of liver, renal, pituitary or malignant disease, thyroid dysfunction, metabolic syndrome or BMI < 18 and > 30 were excluded. Voluteers were divided in 6 groups according to age (20-29; 30-39, 40-49, 50-59, > 60) and in 2 subgroups according to gender. We have observed progressive decrease in the IGF-1 values with age. Women in the 20-29 group had significantly higher mean IGF-1 values and lower ones in the 50-59 group compared to the corresponding male group. These new reference values had wider ranges in comparison to the ones given by the producer of the assay. Thus in acromegaly we had more patients in remission (with 20) and less with IGF-1 below the lower limit (from 31 to 13) which could increase the reliability of diagnosis of growth hormone deficiency. Higher number of controls would increase the statistical and clinical significance of the results.

Scientific presentations and publications: Not included

Contract 2-D/2010 Assessment of plasma total antioxidant status as a prognostic marker in critically ill patients**PhD student:** Alexander Viktorov Todorov**PhD supervisor:** Stefan Hinev Ivanov**Organization unit:** MU-Sofia, Faculty of Medicine, Dept. of Anesthesiology and Intensive care; Dept. of Medical Physics and Biophysics**RESULTS:**

We observed the following results in investigating the redox status of patients in critical condition sustained operation: In two of the patients there is a tendency of decreasing the amount of TBA-RS (corresponds to decreased level of LP) and no dynamics to the others observed. The tendency of increased level of TAOA is reported to one patient (determined by ABTS method and represented as equivalent of Trolox); poor tendency of decreased level of TAOA –to one patient, and again no dynamics to the rest of the patients. Tendency of lowering of LP is observed to the 4th patient against the capacity available for further oxidation. Some progress in oxidation status and clinical condition is conceded. Maximal rates of LP are reported to the 3rd patient which are related to the lowest rates at baseline. Progress of the indicators to the fifth postoperative day of this patient, as proportion oxidized/nonoxidized lipids is retained, correlates with the good antioxidant status position. Observed lowest capacity of additional LP to the 5th patient is related with the worst proportion oxidized/nonoxidized lipids, deterioration of oxidant status and clinical condition. Multiple organ failure in patients sustained operation in critical condition, correlates with the level of oxidative damage to patients organ tissues. Defining TAOA could be used as a marker predicting the result of the treatment in this population of patients.

Scientific presentations and publications:

- Todorov AV, Tzoneva D, Hinev St. The role of oxidative stress in ethiology and pathogenesis of multiple organ failure. *Anaesthesiology and Intensive Care*, 2010;1:21-31.
- Todorov AV et al. Application of antioxidant status assay as prognostic criteria into clinical practice in patients with multiple organ failure. 17th International Congress of Anaesthesiology and Intensive Care Medicine, Plovdiv, Bulgaria, 27-30 October 2011. Report, 18-20.

Contract 14-D/2010 Studies on the early postoperative results of the neurosurgical treatment of subaxial cervical spine degenerative diseases – comparison between fusion and discectomy**PhD student:** Dilyan Valentinov Ferdinandov, MD**PhD supervisor:** Prof. Ventzeslav Bussarsky, MD, PhD, DSc**Organization unit:** MU-Sofia, Faculty of Medicine, Department of Neurosurgery, University Hospital “St. Ivan Rilski”, 15 Acad. Ivan Geshov Blvd., 1431 Sofia, Bulgaria**RESULTS:**

We present a single-center prospective controlled clinical study comparing the early postoperative results of the neurosurgical treatment of degenerative diseases of the subaxial cervical spine with anterior vertebrodesis and/or disc arthroplasty and 6-months follow-up period.

For the period Jan 2010 – Jun 2011 eighty patients are treated with mean age of 49.5 years and gender distribution close to 1:1. Three groups are composed: vertebrodesis (56 patients), disc arthroplasty (15 patients), and a combination between previous (9 patients). A total of 88 interventions on 122 cervical spine levels are performed. Magnetic resonance imaging, computer tomography, plain and lateral statodynamic X-rays are used as diagnostic tools. Functional recovery and segmental mobility are evaluated. The intraoperative time, postoperative hospital stay and rate of complications are comparable between groups. A tendency of better clinical outcome and reduces risk of symptomatic degenerative disease of the adjacent level in the disc arthroplasty group is observed. The time needed for cervical immobilization is statistically significant shorter with disc arthroplasty. The recent study confirms the safety and efficacy but not definitely the advantage of the cervical disc arthroplasty. Precise indications and studies with more patients and longer follow-up are needed.

Scientific presentations and publications:

- Ferdinandov DV et al. Complications of the anterior retropharyngeal surgical approach to the degenerative cervical spine. RCSI Student Medical Journal [under review]
- Ferdinandov DV et al. Complications of the anterior retropharyngeal surgical approach to the degenerative cervical spine. International Conference for Healthcare and Medical Students, Dublin, Ireland, 04-05 Nov 2011, Abstract Book
- Ferdinandov DV et al. Anterior fusion and arthroplasty in degenerative cervical spine – a single center experience. 14th European Congress of Neurosurgery, Rome, Italy, 09-14 Oct 2011, Abstract Book, p. 1137.
- Ferdinandov DV et al. Early clinical results following arthroplasty for degenerative disease of cervical spine. 19th National Neurosurgical Conference, Nessebar, Bulgaria, 28-31 Oct 2010, Abstract Book, p. 8.
- Ferdinandov DV et al. Clinical management of cervical radiculopathy and myelopathy – a single center comparative study of surgical techniques. Annual Meeting of the European Association of Neurosurgical Societies, Groningen, The Netherlands, 25-27 Mar 2010, Abstract Book, p. 478.

Contract 4-D/2010 3-Dimensional cephalometric analysis

PhD student: Victoria Georgieva Gurgurieva

PhD supervisor: Prof. Vera Borisova Krumova

Organization unit: MU-Sofia, Faculty of Dental Medicine, Dept. of Orthodontology, 1 Georgi Sofiiski Blvd., Sofia 1431, Bulgaria

RESULTS:

The current study presents a method for graphic proportionate analysis of the face that permits finding the individual soft tissue and skeletal norm for every patient. The method is also suited for patients who are borderline for orthognatic surgery. The objectives of this study were: To present a diagnostic application of a morphometric method. To compare accuracy of linear measurements made on CBCT derived 3D images to conventional lateral cephalography. Twenty six orthodontic linear measurements between anatomical landmarks on 69 CBCT images of patients (35 female, 34 male; age 10-42) with Class I and no previous orthodontic treatment or severe malocclusion were analysed with Moorrees mesh diagram. The QuickCeph Studio Software was used to generate 3D images. The

linear measurements between landmarks were computed by a single observer three times and compared to anatomic dimensions using Student's *t*-test ($P < 0.05$). A total of 1794 landmarks were analysed. The mean differences of the soft tissue landmarks were analysed for each pair of data sets and were found to range between 1.06 and 8.07 mm and 1.26 and 7.34 mm for lateral cephalometric and 3D readings, respectively. Paired *t*-tests were carried out and showed that the results were not statistically significant between the mesh diagram techniques on the image capture systems ($P > .05$). The types of Mesh diagram techniques used in the studied imaging modalities were comparable with one another.

Scientific presentations and publications:

- Gurgurieva VG. 3-Dimensional Cephalometric Analysis (Part I). *Orthodontic Review*, 2011, 13, 1, 7-15
- Gurgurieva VG; Krumova VB. 3-Dimensional Cephalometric Analysis (Part II). *Orthodontic Review*, 2011, 14, 1.
- Gurgurieva VG, VB Krumova. Mesh Diagram Proportional Analysis On 3-Dimensional Images. XVIIth Congress of the Balkan Stomatological Society, Tirana, Albania, 3-6 May 2012
- Gurgurieva VG; Krumova VB. 3-Dimensional Cephalometric Analysis. II Congress of the Macedonia Orthodontic Society, Skopje, Macedonia, 17-20 May 2012
- Gurgurieva VG; Krumova VB. Proportional Mesh Diagram Analysis On 3D Images. 88th Congress of the European Orthodontic Society, Santiago de Compostella, Spain, 18-23 June 2012

MEDICO-CLINICAL AREA „YOUNG SCIENTIST 2011”**Contract 2-D/2011: Role of intraoperative neurophysiological mapping of the floor of the fourth ventricle in surgery for brainstem tumors****PhD student:** Kaloyan Rumenov Gabrovski**PhD supervisor:** Prof. Marin Belev Marinov, MD, PhD, DSci**Organization unit:** MU–Sofia, Faculty of Medicine, Dept. of Neurosurgery, 15 Acad. Ivan Geshov Str., 1431 Sofia**RESULTS:**

The method of intraoperative electrophysiological mapping of the floor of the fourth ventricle was applied for the first time in Bulgaria in 6 patients treated in the Department of Neurosurgery, St. Ivan Rilski Hospital between August 2011 and July 2012. Our material included 3 patients with intraaxial brainstem lesions (one glioma and 2 cavernomas) and 3 patients with tumors secondarily engaging the brainstem (two medulloblastomas and 1 pilocytic astrocytoma). Mapping of the previously planned motor nuclei of the rhomboid fossa was possible in all cases. Mono- and bipolar stimulation were compared in 4 of 6 patient and no difference in size and location of the response areas of the motor nuclei were observed. Comparison of the schematic representations of motor nuclei based on anatomical and neurophysiological mapping showed differences in 3 of 6 cases (50%). In the other 3 cases neurophysiological mapping had a confirming role. The method was subjectively evaluated by the leading surgeon like “carrying additional intraoperative information” in 3 (50%), “useful – confirming anatomical orientation” in 2 (33%) and “not influencing surgery” in 1 (17%) of cases. The introduced method is feasible and it improves the anatomical orientation of the surgeon during brainstem surgery and is prerequisite for better surgical results having acceptable surgical morbidity.

Scientific publications and presentations:

- Gabrovski K, Minkin M, Ferdinandov D, Marinov M. Intraoperative mapping of the floor of the fourth ventricle – results in 6 patients. XXI National Conference of Neurosurgery, Varna, 25-28.10.2012r (oral presentation)

Contract 18-D/2011 Analysis the role of different viruses in the pathogenesis of idiopathic inflammatory myopathies**PhD student:** Desislava Raykova Kalinova, PhD student, Department of Rheumatology**PhD supervisor:** Prof. Rasho Kolev Rashkov, MD, PhD, DSci**Organization unit:** MU-Sofia, Faculty of Medicine, Dept. of Rheumatology, 13 Urvich Str., 1612 Sofia**RESULTS:**

Considerable evidences indicate that the viruses may be important environmental factors in the pathogenesis of the connective tissue diseases – systemic lupus erythematoses, systemic sclerosis, myositis, etc.. Viruses activate a humoral immune response, characterized by an early rise of antigen-specific IgM antibodies (Abs), and cellular immune response by activating antigen-specific T lymphocytes. Cytotoxic lymphocytes release granzyme B/perforin, which modify self proteins.

Modified proteins become immunogenetic and induce the synthesis of autoantibodies (aAbs). Autoimmune myositis (AIM) is a syndrome, characterized by involvement of the cellular and humoral immune systems in skeletal muscle pathology, response to immunotherapies and the presence of aAbs – myositis-specific (MSAs) and myositis-associated (MAAs) aAbs. The objective of this study was to determine prevalence of antibodies (Abs) IgM against some viruses, respectively the presence of a viral infection, and to analyse association between antiviral Abs and MSAs, MAAs aAbs in a group of patients with AIM in Bulgarian population. Sera were collected from 37 patients with myositis as diagnoses were determined using Bohan and Peter classification (1975) and 30 health controls, after informed written consent. Sera were tested by enzyme linked immunosorbent assay for Abs IgM against Influenza A and B, Parainfluenza, Coxsackie virus, cytomegalovirus, Epstein- barr virus, Parvovirus and HIV. MSAa and MAAs were determined by Immunoblot test and enzyme linked immunosorbent assay. Chi-square analysis, Fisher's exact test was used for to ascertain the association between antiviral Abs and myositis aAbs, as p value didn't exceed 0.05. Antibodies IgM against some viruses were present in 45% of patients with AIM and in 19% in controls (p=0.028). It was observed Abs against Influenza A and B, Parainfluenza, Coxsackie virus, EBV and CMV in patients with myositis. It wasn't found statistically significance in comparing frequency of the separate antiviral Abs between group of patients and control group (p > 0.05). MSAs and MAAs were expressed in 62% of patients with positive antiviral Abs. It was determined statistically significant difference between a group with antiviral Abs + myositis aAbs and a group with antiviral Abs – myositis aAbs (p=0.031). The most common myositis aAbs were anti-Ro52 (16%), anti-dsDNA (8%), anti- Jo-1 (5%), anti-Ro60 (5%). Other aAbs were detected in less patients with myositis. Virus infections can induce autoimmune response by various mechanisms including molecular mimicry, epitope spreading, release of cryptic epitopes, and expression of "neoantigens", which are accompanied by production of aAbs. The results in our study suggest the role of viruses in etiopathogenesis of AIM.

Scientific publications and presentations:

- Kalinova D, Kovaliova V, Reshkova V, Ivanova-Todorova E, Kyurkchiev D, Rashkov R. Association between antiviral antibodies and myositis autoantobodies in a group of patients with autoimmune myositis. *Rheumatology* 4, 2012.
- Kalinova D, Kovaliova V, Ivanova-Todorova E, Kyurkchiev D et Rashkov R. Viruses and autoimmune response. Poster, Scientific Conference of Rheumatology, "XII Roundtables", 20-23 September 2012, Melia Grand Hermitage Hotel, Golden sands, Varna, Bulgaria.
- Kalinova D, Ivanova-Todorova E, Kyurkchiev D, Rashkov R. Association between antiviral IgM antibodies and myositis autoantibodies in patients with autoimmune myositis in Bulgarian population. EULAR13-1279, EULAR, 12-15 June 2013 Madrid.
- R. Rashkov, D. Kalinova. Myositis – current concepts. Analysis of the immunological and viral profile in 80 patients with myositis in Bulgarian population. Lecture, Annual Rheumatology Congress of Serbia with international participation, 19th-22nd September 2012, Subotica, Serbia.

Contract 7-D/2011 Diagnostic value of TruScreen® for screening precancer and cancer of uterine cervix**PhD student:** Dilyana Valentinova Gerova**PhD supervisor:** Prof. Victor Borisov Zlatkov, MD, PhD**Organization unit:** MU-Sofia, Faculty of Medicine, Dept. of Obstetrics and gynecology, 2 Zdrave Str., 1431 Sofia**RESULTS:**

The aim of this study was to compare the diagnostic value of TruScreen® with that of already approved in practice methods for detection of precancerous conditions of the cervix. This study reviewed 301 patients; for analysis were included 260 women aged from 16 to 69 years, mean 35.82 years. They were divided into three groups. After statistical analysis of the results we found sensitivity of conventional Pap smear, colposcopy and TruScreen® respectively 67.44%, 96.55% and 53.85%, and specificity respectively 83.93%, 45.90% and 78.79%. TruScreen® is a representative of real time methods for cervical screening. Our results are close to the obtained in other studies: medium value sensitivity and high specificity of the method, which shows that there is a possibility for its use as a primary screening, and also in addition to cytology. TruScreen® is especially suitable in places where no cytology laboratories and specialists are available. It is a quick method (result at the moment), does not require special qualification and long training of the operator (as opposed to colposcopy) and is well received by women. Sufficient number of cases remains to be collected for more accurate assessment of the potential of TruScreen®. It is appropriate to identify if TruScreen® has different diagnostic value in mild and severe cervical changes, and also its efficacy as a primary screening method and in combination with other already approved in practice screening methods.

Scientific publications and presentations:

- Atanassova D. TruScreen®–initial results. XVI National Conference on Gynecology, Borovets, “New aspects and methods in gynecology”, 22-24.03.2012
- Atanassova D, Zlatkov V, Borisov St et al. TruScreen® – initial results. Akush Ginecol. (Sofia) 2012

Contract 20-D/2011 Research of informativity of DNA assay methods for chimerism in transplantation of haematopoietic stem cells**PhD student:** Tsvetelin Ivanov Lukanov**PhD supervisor:** Prof. Elissaveta Naumova**Organization unit:** MU-Sofia, Faculty of Medicine, Alexandrovska Hospital, Department of Clinical Immunology, Georgi Sofiiski 1 str., 1431 Sofia**RESULTS:**

The quantitative RQ-PCR assay for chimerism detection has been validated and introduced in the routine work. A complex assessment of the PCR-STR and RQ-PCR assays was made – their informativity and appliance in the chimerism detection was determined. The comparison between the results from different set of test subjects has shown strong correlation. During the revised period we observed the donor chimerism in 14 patients with all in all 74 post-transplantation probes, which

allowed us to make a good assessment of chimerism detection clinical value. Amongst the observed group, three subjects were diagnosed with graft rejection and one high risk patient is currently under observation due to a drop in the donor chimera. One of the patient's chimerism results served as a rejection basis of the work diagnosis. The obtained data showed the important role of frequent chimerism levels monitoring for the on-time diagnostics of occurring complications. In addition, an Excel-based application was developed for results analysis and data base keeping. With the obtained results and the current data, we recommend the simultaneous use of both techniques. When more than three informative STR loci are present, we suggest the fragment analysis to be the main detection assay. After the donor chimera reaches 98%, the monitoring can be done by RQ-PCR, which will allow more on-time and more precise diagnostics of eventual clinical complication. When less than 3 informative loci are present, the chimerism detection should be assessed only by RQ-PCR. 6

Scientific publications and presentations:

- Naumova E, Lukanov Ts, Ivanova M et al. The Impact of chimerism analysis for the evaluation of HSCT – our experience. EFI-Workshop: “Updates in Immunogenetics and Histocompatibility”. Bucharest, Romania. 2-3.12.2011. p. 10.

Contract 5-D/2011 The prognostic role of some of the inflammatory cytokines in patients with acute coronary syndrome with and without dysglycaemia

PhD student: Zheyra Vlaeva Cherneva

PhD supervisor: Prof. Stefan Veselinov Denchev, MD, PhD

Organization unit: MU-Sofia, Faculty of Medicine, Dept. of Cardiology, G. Sofiiski Str 1431 Sofia

RESULTS:

The study included 255 consecutive patients with ACS that were hospitalized to Clinic of Cardiology University Hospital “Aleksandrovska” for the period 03.2009-12.2010. There were 90 (35,3%) women and 165 (64,7%) men. The plasma concentration of TNF-alpha, hsCRP и MMP-9 were defined 48 hours after admission, respectively: TNF-alpha-117 (45,9%)/hsCRP-120 (47,1%)/MMP9-113(44,3%); at the sixth month: TNF-alpha-80(31,4%)/hsCRP-72(28,2%)/MMP9-59(23,1%). Only hsCRP at admission from all of the investigated inflammatory cytokines (hsCRP, TNF- α , MMP-9 at admission and at the sixth month) correlated with almost all hyperglycaemia indices, markers of myocardial necrosis and ejection fraction. There was no association between inflammatory cytokines (hsCRP, TNF- α , MMP-9) at admission and at the sixth month with diagnosis for glucose metabolism at admission, the sixth month and the first year. Fasting glycaemia, admission glycaemia and TAG could be used as diagnostic for the persistent impairments of glucose metabolism, one year after ACS. hsCRP was a better predictor for in-hospital poor outcome than fasting glycaemia ($p=0,016/0,039$). In contrast, HGI и TAG ($p=0,024/0,014$) were stronger independent prognostic markers for six-month survival than hsCRP ($p=0,027$). TAG had the best predictive value for 6-month poor outcome.

Scientific publications and presentations:

- Denchev S. Cherneva Zh., Gospodinova M., Cherneva R. Hyperglycaemia and inflammatory cytokines (hsCRP, TNF- α) in patients with acute coronary syndrome Medinfo, 2012 (01), 56-61.

- Denchev S. Cherneva Zh., Gospodinova M., Cherneva R. Inflammatory cytokines in patients with acute coronary syndrome with and without dysglycaemia. Bulgarian cardiology, 2012, XVIII(2), 46-52.
- Cherneva Zh.VI.,Denchev S.V., Cherneva R.VI., 3 et al. Inflammatory cytokines at admission - Independent prognostic markers in patients with acute coronary syndrome and hyperglycaemia. Acute cardiac care 2012;14(1):13-19.
- Cherneva Zh. Clinical significance of hyperglycaemia in ACS patients.European Society of Cardiology Congress 2011, Paris, France 27-31.08 - Poster.
- Cherneva Zh. Comparison between clinical significance of inflammatory cytokines and hyperglycaemia in patients with acute coronary syndrome Acute Cardiac Care 2012, Istanbul, Turkey, 20-22.10 – Moderated Poster.

Contract 9-D/2011 Arterial Hypertension. Mild Cognitive Impairment

PhD student: Teodora Ivanova Yaneva-Sirakova, MD

PhD supervisor:

- Prof. Rumiana Sabtcheva Tarnovska-Kadreva, MD, PhD
- Prof. Latchezar Dinchov Traykov, MD, PhD, DSc

Organization unit: MU-Sofia, Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, University Hospital “Alexandrovska”, Cardiology clinic, 1431 Sofia, 1 G Sofiiski blv.

RESULTS:

On the basis of the results of the conducted prospective study, of cognitive impairment development in patients with arterial hypertension and concomitant cardio-vascular risk factors, we showed that:

- suboptimal blood pressure control both during recruitment and during follow-up;
- the extreme dip of the values on top of medication; impaired circadian rhythm;
- elevated blood pressure variability;
- concomitant cardio-vascular risk factors,

are all risk factors for cognitive impairment development and deterioration. They should actively be measured and modulated in patients with arterial hypertension in order to ensure effective prophylaxis.

Scientific publications and presentations:

- Yaneva-Sirakova T, Tarnovska-Kadreva R, Traykov L. Pulse pressure and mild cognitive impairment. J Cardiovasc Med (Hagerstown). 2012; 13(11): 735-40.
- Yaneva-Sirakova T, Tarnovska-Kadreva R, Traykov L. The role of suboptimal home-measured blood pressure control for cognitive decline. Dement Geriatr Cogn Dis Extra. 2012; 2: 112-9.
- Yaneva-Sirakova T, Tarnovska-Kadreva R, Traykov L. The role of pulse pressure for cognitive impairment. Bulgarian Cardiology 2012; 1: 5-13.
- Yaneva-Sirakova T, Tarnovska-Kadreva R, Traykov L. Cognitive impairment prevention in hypertensive patients. 22nd European Meeting on Hypertension and Cardiovascular Protection 26-29 April 2012 London, United Kingdom. e513 (PP.34.117)

Contract 12-D/2011 Assessment of interaction between autonomic nervous system activity in patients with coronary artery disease**PhD student:** Tonka Gerova Kurteva**PhD supervisor:** Prof. Assen Rachev Goudev, MD, DSci**Organization unit:** MU-Sofia, Faculty of Medicine, UMHAT “Tsaritsa Joanna – ISUL”, Department of cardiology, 8 Bialo more Str., Sofia, 1527**RESULTS:**

To evaluate the interaction between endothelial dysfunction and Autonomic nervous system (ANS) regulation in coronary artery disease development (CAD). We examined 42 patients with acute coronary syndrome (ACS), 20 patients with risk factors for CAD and 20 healthy subjects. Endothelial function was assessed by peripheral arterial tonometry reactive hyperemia index (PAT- RHI). Heart rate variability (HRV) was used to define autonomic nervous system activity. PAT-RHI was lower in patients with ACS and in patients with risk factors (1.57 ± 0.53 и 1.82 ± 0.37) compared to healthy subjects (2.05 ± 0.42), $p=0.007$. The patients with ACS had significantly lower SDANN and LF compared to healthy subjects (12.45 ± 9.43 vs 18.27 ± 18.11 , $p=0.007$ and 0.073 ± 0.033 vs 0.079 ± 0.024 , $p=0.048$). The healthy subjects had significantly higher SDNN and Valsalva ratio compared to patients with ACS (50.82 ± 18.14 vs 50.37 ± 54.95 , $p=0.026$ and 1.40 ± 0.13 vs 1.36 ± 0.38 , $p=0.006$). hsCRP is higher in patients with ACS and in patients with risk factors (7.30 ± 3.08 и 7.04 ± 3.23) compare to healthy controls (2.83 ± 2.74), $p=0.001$. The endothelial dysfunction and ANS activity alterations are an early marker in CAD development.

Scientific publications and presentations:

- Kurteva T et al. Interaction between autonomic nervous system activity and endothelial dysfunction in patients with coronary artery disease. Bulgarian cardiology.
- Kurteva T et al. Endothelial dysfunction and autonomic nervous system activity in the development of coronary artery disease, Poster presentation. 81th European Atherosclerosis Society Congress (EAS2013) in Lyon, France from June 2-5, 2013.

Contract 19-D/2011 Assessment of ventricular-vascular coupling in patients with heart failure with preserved ejection fraction**PhD student:** Desislava Petrova Somleva**PhD supervisor:** Prof. Assen Rachev Goudev, MD, DSci**Organization unit:** MU-Sofia, Faculty of Medicine, UMHAT “Tsaritsa Joanna – ISUL”, Department of cardiology, 8 Bialo more Str., Sofia, 1527**RESULTS:**

Aim: To determine ventricular arterial coupling and to identify new pathophysiological pathways in development of heart failure with preserved ejection fraction.

Methods: We assessed 40 patients with heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF); 40 patients with arterial hypertension (AH); 21 healthy controls. Arterial stiffness was measured by carotid-femoral pulse wave velocity (PWV). LV mass index, diastolic dysfunction and systolic myocardial velocities were assessed using echocardiography. Effective arterial elastance (Ea) and End

systolic elastance (Ees) were assessed non-invasively. Matrix metalloproteinases 2 and 9 (MMP-2 and MMP-9) were measured using ELISA technique. Results: The patients with HFpEF and AH had significantly higher PWV ($p<0.0001$), LV mass index ($p<0.0001$) and diastolic dysfunction ($p<0.0001$) than healthy controls. Systolic myocardial velocities were decreased in heart failure patients compared to hypertensive patients and healthy controls ($p=0.002$). Ea and Ees were no significantly higher in patients with HFpEF and AH. The Ea/Ees ratio was similar across groups. MMP-9 didn't differ between groups. MMP-2 was significantly higher in patients with HFpEF and AH compared to healthy controls ($p=0.047$). Conclusions: Increased vascular stiffness diminished cardiovascular compliance and may lead to development of HFpEF.

Scientific publications and presentations:

- Somleva D et al. The role of ventricular-vascular coupling in development of heart failure with preserved ejection fraction. *Bulgarian cardiology*, 3, 2012, 25 – 32.
- Somleva D et al. Arterial stiffness in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Cardiovascular disease*, 3, 2012
- Somleva D et al. The Role of Matrix Metalloproteinases 2 and 9 in Vascular and Ventricular Remodelling in Patients with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Compt Rend Acad Bulg Sci*. 2013;66(2):289-296.
- Somleva D et al. The role of arterial hypertension for development of heart failure with preserved ejection fraction. 22nd European meeting on hypertension and cardiovascular protection, London, April 26-29, 2012. Poster presentation.
- Somleva D et al. Ventricular-arterial interaction in heart failure with preserved ejection fraction. *Heart Failure*, Belgrade, May 19-22, 2012. Poster presentation.
- Somleva D et al. Ventricular-vascular coupling in patients with heart failure with preserved ejection fraction. XIII National Congress of Cardiology, Sofia, October 4-7, 2012. Oral presentation (session: young researcher).

Contract 13-D/2011 Assesment of cell death in chronic hepatic diseases

PhD student: Cvetelina Dimitrova Marinova, MD

PhD supervisor:

- Prof. Luydmila Mateva Vladimirova, MD, PhD, DSci;
- Prof. Dobrin Avramov Svinarov, MD, PhD, DSci

Organization unit: MU-Sofia, Faculty of Medicine, Departement of Gastroenterology, University Hospital “St.Ivan Rilski”, 15 Ivan Ev, Geshov, blv., 1431 Sofia

RESULTS:

Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) is the hepatic side of metabolic syndrome. NAFLD's forms range from simple steatosis, hepatitis, with or without fibrosis and cirrhosis- the same in viral hepatitis. The elvolution from steatosis into hepatitis is a result of triggers for cell death. CK18 (CK-M65 and CK-M30) is a new marker for cell death (apoptosis/necrosis) and indicates liver inflammation. The aim is to asses the cell death with measurement of CK18 in chronic liver diseases and to compare it with biochemical and histological markers. CK18 was measured in 83 persons (20 NAFLD, 21 chronic hepatitis C, 22 chronic hepatic B, 20 health controls) with ELISA method

(Apoptosense M30 and Apoptosense M65, Peviva AB). The mean value for CK-M30 is 177 U/l, for CK-M65 is 663,7 U/L. Correlations were detected between CK18 and ASAT, ALAT, histological activity. No connections were found between CK18 and sex, age and stage of fibrosis. The conclusions are that CK-M65 and CK-M30 are noninvasive surrogate markers for assessment of liver inflammation and histological activity. CK-M65 can be used as a marker for differential diagnosis between NAFLD and chronic hepatitis C.

Scientific publications and presentations: Not included

Contract 16-D/2011 Detection of porphobilinogen deaminase gene mutations in Bulgarian families with acute intermittent porphyria

PhD student: Sonya Stefkova Dragneva, MD

PhD supervisor: Prof. Liudmila Mateva Vladimirova, MD, PhD, DSci

Organization unit: MU-Sofia, Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, UMBAL "Sv. Ivan Rilski" Sofia, Clinic of Gastroenterology, 15 Ivan Geshov Blvd. Sofia 1431

RESULTS:

Acute intermittent porphyria (AIP) is an inborn disorder of heme biosynthesis caused by molecular defects in the porphobilinogen deaminase (PBGD) gene. Difficulties in establishing diagnosis with biochemical measurements can be avoided with introduction of molecular genetic testing of the PBGD gene. A total of 6 patients with known AIP as well as 1 healthy control were included in this study. DNA isolation, amplification of all 15 exons of PBGD gene and direct sequencing were performed. A point mutation C over T in exon 1 position 65 from start of exon was found in patients No 2, No 3 and No 5. The mutation is situated in untranslated region. A non-sense mutation G over T at position 108 from start of exon 10 was observed in patients No 2, No 3 and No 5. Point mutation in introns were detected: G over A replacement at position 313 from start of intron 3-4; A over C replacement in intron 7-8 2 bases ahead of start of exon 8; C over A replacement in intron 10-11 19 bases ahead of start of exon 11. The coding sense of intron point mutations remains unclear

Scientific publications and presentations: Not included

Contract 27-D/2011 Serum apelin levels in men with metabolic syndrome with or without hypogonadism

PhD student: Petya Emilova Angelova, MD

PhD supervisor: Prof. Zdravko Asenov Kamenov, MD, PhD, DSci

Organization unit: MU-Sofia, Faculty of Medicine, Dept. of Internal Medicine, Clinic of Endocrinology, Alexandrovska University Hospital, 1 Georgi Sofiiski Str., 1431 Sofia

RESULTS:

Apelin is a novel adipokine whose exact role in metabolic disturbances is to be detected. The aim of our study is to reveal the relationship with late onset hypogonadism (LOH) in men with metabolic syndrome (MS). 99 men were enrolled in the study. 65 of them had MS and the rest 34-control group (K). The MS group was divided into two subgroups- with low testosterone (T) and with normal T. Patients with LOH were assigned to T therapy. Groups MS and K did not differ in age and

height but did differ significantly in weight, BMI and T. Significant difference ($p < 0.05$) was found between the apelin levels of MS and K, as well as between the subgroup with normal T in MS and K. Correlation of apelin levels and T was not found. Although, correlations were found with levels of LDL-cholesterol in the MS group, HbA1c in patients with DMT2 and serum creatinin in men with MS. In patients treated with T was found a trend of decreasing apelin levels after treatment. Our data shows difference in apelin levels in patients with MS, but a correlation with T was not found, although there was a trend of change in the treated group.

Scientific publications and presentations:

- Angelova P, Kamenov Z, Tsakova A. Apelin levels in men with metabolic syndrome with or without hypogonadism. European Congress of Endocrinology 2013. Copenhagen, Denmark. 27 April – 1 May 2013. Abstract № 0898

Contract 6-D/2011 Postoperative follow-up of patients with degenerative diseases of the cervical spine – a comparative study of surgical techniques with anterior approach

PhD student: Dilyan Valentinov Ferdinandov, MD

PhD supervisor: Assoc. Prof. Vasil Hristov Karakostov, MD, PhD

Organization unit: MU-Sofia, Faculty of Medicine, Department of Neurosurgery, 15 Acad. Ivan Geshov Blvd., 1431 Sofia

RESULTS:

We present a single-center study comparing the postoperative results of neurosurgical treatment of degenerative diseases of the cervical spine with anterior approach. A data-base with 455 patients surgically treated in the period January 2006 – December 2011 for degenerative disease of the cervical spine was done. The minimal follow-up of the patients was 6 month. When inclusion and exclusion criteria were applied 403 patients were included in the study with mean age of 49,4 years and male:female distribution 1,33:1. A total of 456 operative interventions on 623 cervical spine levels were performed. The clinical outcome was defined as the overall success of the treatment. The functional recovery, operative time, hospitalization stay, need of postoperative cervical spine bracing, radiographic data, and symptomatic adjacent level degeneration risk were also evaluated. The mistakes and complications from the surgical treatment were analyzed. The recent study confirms the efficacy of the operative treatment of the degenerative diseases of the cervical spine with anterior approach. The most relevant to the outcome is the adequate decompression of neural structures and avoiding of complications. The surgical technique must be derived from the precise indication of every patient.

Scientific publications and presentations:

- Mihaylova S, Ferdinandov D, Ninov K, Bussarsky A, Karakostov V, Romansky K, Marinov M, Bussarsky V. Complications of the anterior retropharyngeal surgical approach to the degenerative cervical spine. BMC Proceedings 2012, 6(Suppl 4):p1:O3.
- Ferdinandov D, Tsekov I, Bussarsky V, Kalvatchev Z (2012) Biotechnologies in the treatment of degenerative disc disease of the cervical spine. Biotechnol Biotechnol Eq, 2012;26(4):3132-3137, Impact factor: 0.760.
- Ferdinandov D, Karakostov V, Hristov H, Bussarsky A, Romansky K, Marinov M, Bussarsky V. Operative treatment of degenerative diseases of the cervical spine – mistakes and complications of

- the anterior approach. 21st National Conference of Neurosurgery, Varna, Bulgaria, 25-28 Oct 2012.
- Ferdinandov D, Tomov N, Karakostov V, Bussarsky A, Marinov M, Romansky K, Bussarsky V. Short-term results of a study comparing anterior cervical interbody fusion and disc arthroplasty in patients with radiculopathy. 23rd European Students' Conference (ESC), Berlin, Germany, 17-20 Sep 2012, European Journal of Medical Research, 2012.
 - Tomov N, Ferdinandov D, Stratev A, Mihaylova S, Ivanova A, Petrova I, Ninov K, Bussarsky V, Marinov M. Surgical treatment of cervical spine trauma – single center experience. 11th International Congress of Medical Sciences, Sofia, Bulgaria, 03-06 May 2012, Tribuna Medica, 2012, LXIV(1):220.
 - Ferdinandov D, Karakostov V, Bussarsky V. Interbody fusion vs. disc arthroplasty in the cervical spine: a systematic review. 7th Black Sea Neurosurgical Congress, Pravets, Bulgaria, 17-20 Nov 2011, Abstract Book, p. 12.
 - Ferdinandov D, Bussarsky A, Tatarchev L, William A, Ninov K, Stoyanchev N, Mirchev N, Karakostov V, Marinov M, Bussarsky V. Combination of interbody fusion and disc arthroplasty in patients with multilevel degenerative disease of the cervical spine. 7th Black Sea Neurosurgical Congress, Pravets, Bulgaria, 17-20 Nov 2011, Abstract Book, p. 51.
 - Ferdinandov D, Kounin G, Hadzhiyanev A, Gabrovski K, Avramov R, Slavkov D, Genova D, Rangelov C, Bussarsky A, Karakostov V, Marinov M, Bussarsky V. Cervical disc arthroplasty in patients with spondylodiscogenic myelopathy. 7th Black Sea Neurosurgical Congress, Pravets, Bulgaria, 17-20 Nov 2011, Abstract Book, pp. 51-52.
 - Mihaylova S, Ferdinandov D, Ninov K, Bussarsky A, Karakostov V, Romansky K, Marinov M, Bussarsky V. Complications of the anterior retropharyngeal surgical approach to the degenerative cervical spine. 1st International Conference for Healthcare and Medical Students, Dublin, Ireland, 04-05 Nov 2011, Abstract Book, p. 24.
 - Mirchev N, Bussarsky V, Hadjianev A, Ferdinandov D, Genova D. Surgical radicality, correction of craniocervical instability and outcome in patients with craniospinal lesions. 14th European Congress of Neurosurgery, Rome, Italy, 09-14 Oct 2011, Abstract Book, p. 760.
 - Ferdinandov DV, Bussarsky AV, Mirchev NT, Kounin GK, Ninov KN, Gabrovski KR, Enchev YP, Romansky KV, Karakostov VH, Marinov MB, Bussarsky VA. Anterior fusion and arthroplasty in degenerative cervical spine – a single center experience. 14th European Congress of Neurosurgery, Rome, Italy, 09-14 Oct 2011, Abstract Book, p. 1137.

Contract 3-D/2011 Role of anaerobic bacteria in infections balanitis

PhD student: Angel Yankov Mitev, MD

PhD supervisor: Prof. Grisha Stefanov Mateev, PhD

Organization unit: MU-Sofia, Faculty of Medicine, Dept. of Dermatology and Venerology G. Sofiiski Str.№1, 1431 Sofia

RESULTS:

Anaerobic bacteria were found in 34 (70.8%) of the 48 untreated symptomatic patients, 2 (22.2%) of 9 asymptomatic patients, and 8 (53.3%) of the treated subjects. Various (23) anaerobic

species were detected, the most common GNAs being *Prevotella* spp. (14 strains) and the most common GPAs being GPAC (26). In GNAs, the resistance to amoxicillin, metronidazole, clindamycin, tetracycline, levofloxacin, and amoxicillin/clavulanate was found in 42.1%, 0%, 52.6%, 53.3%, 86.7% and 5.2%, respectively. Cefinase test was positive in the amoxicillin resistant GNAs. In GPAs, the resistance to metronidazole, clindamycin, tetracycline, levofloxacin, and amoxicillin/clavulanate was found in 18.2%, 34.1%, 52.6%, 36.8% and 0%, respectively. Resistance to amoxicillin in the GPAs is not discussed as the resistance breakpoint for them should be higher than that for GNAs. Antibiotic MICs against anaerobes from 34 patients evaluated by E test. Similar results were obtained by both susceptibility testing methods used.

Scientific publications and presentations:

- Boyanova L, Mitev A, Gergova G, Mateev G, Mitov I. High prevalence and resistance rates to antibiotics in anaerobic bacteria in specimens from patients with chronic balanitis. *Anaerobe*. 2012; 18: 414-416. (IF₂₀₁₀: 2.448)
- Mitev A, Boyanova L, Mateev G, Gergova G, Mitov I, Presence of anaerobes in patients with chronic balanitis and healthy controls *Dermatology and venereology* 2012 edition 2/ page 44-47

Contract 17-D/2011 Immunoassay method (ICM) for rapid diagnosis of influenza in patients with clinical and epidemiological data on influenza

PhD student: Abdulhamid Ali Kahtan, MD

PhD supervisor: Prof. Majda Mihailova Tiholova, MD, PhD

Organization unit: MU-Sofia, Faculty of Medicine, Department Infectious Diseases and Tropical Medicine, Boulevard "Academic Iv.Geshov" № 17

RESULTS:

A study of patients with influenza in season 2011/2012, by application of a method for rapid diagnosis. Infection with influenza viruses is found in 69% (70/102) of followed patients. In the group surveyed by ICM and PCR results coincided in 87% (39/45). Influenza type A virus is found in 64% (65/102). Influenza type B is established only in one patient. It is noteworthy discovery of coinfection in a significant percentage of the surveyed patients with confirmed etiological diagnosis - 13% (9/70). In 4 patients shows coinfection with influenza A and B and in 5 cases - co-infection with influenza A and rotavirus. Age predominance is at the expense of childhood - 70% (71/102). Clinical data of patients with etiologically proven influenza infection indicate that the general fatigue and fever are the main manifestation of the disease in 100% (70/170). Catarrhal syndrome occurs with various events. With the high frequency is detected laryngotracheitis - 100% (70/170). Dyspeptic symptoms we find in 36% (25/70) of patients. More often disepetic events occur in children - 30% (21/70). Vomiting occurs most often in 36% (25/70). Diarrhea is found in 13% (9/70%) patients and abdominal pain in 4% (3/70). The distribution of clinical forms of patients with influenza A is as follows: uncomplicated in 74% (48/65) and severe complications occurring forms in 26% (17/65). Among them: pneumonia - in 9 patients, cerebral edema in 7 and acute otitis media in 1 patient. The clinical course of established coinfections shows that in 2 patients with influenza A and influenza type B disease passes as uncomplicated influenza. From the observed patients only patients with meningoencephalitis are those co-infected with influenza A and influenza B. The five children with coinfection influenza A and

rotavirus has been spent the disease with toxic infectious syndrome, moderate laryngotracheitis and watery diarrhea. Etiological treatment with oseltamivir was administered in 54 patients with proven influenza. In 49 of them early treatment leads to improvement in the condition of patients and normalization of temperature within the first 24 hours of the first dose of the drug. In 2 patients temperature normalises within 48 hours. In 5 patients treatment with oseltamivir does not lead to a rapid reversal of symptoms. This is associated with late diagnosis and delayed treatment initiation. Conclusion: Rapid methods for the etiologic diagnosis is of significant benefit to early diagnosis and implementation of timely and adequate treatment of patients with influenza.

Scientific publications and presentations:

- Kahtan A, Mangarov A, Tiholova M et al. A study of sick children with influenza in season 2011/2012, by application of a method for rapid diagnosis. J Science pulmonology. 2012; 7 (1):19 - 22.
- Kahtan A, Tiholova M et al. X Jubilee National Congress of Clinical Microbiology and infections of the BMA, 26-29 April 2012 in Plovdiv. P. 29 – 30.
- Kahtan A, Mangarov A, Tiholova M et al. XIII National conference for general practitioners and pediatricians with international participation, 24 to 26 May 2012, Sunny Beach. P. 44 – 45.

Contract 8-D/2011 Evaluation of the process of remodelling the periodontal space using biomarker from saliva and gingival fluid(MMP-8 and IL-1 β) during orthodontic treatment with fixed appliance

PhD student: Laura-Leonida Stoyanova Karapeeva-Ribagin, MD

PhD supervisor: Prof. Maya Rasheva Rashkova, PhD

Organization unit: MU-Sofia, Faculty of Dental Medicine, Dept. of Pediatric Dentistry, 1, Georgi Sofiiski str.

RESULTS:

Remodeling processes in the course of orthodontic treatment are the results of complex mechanisms controlled by different tissue mediators. Matrix metalloproteinase-8 (MMP-8) (collagenase 2) is amongst the most efficient enzymes initiating collagen degradation. Orthodontic treatment with fixed appliances alters oral environment and influences on the oral hygiene and gingival status. Il-1 β is an important marker of the initial tissue reaction in the process of remodeling during orthodontic treatment. Clinical and laboratory periodontal parameters OHI, PBI, GCF volume, saliva's characteristics were followed for 18 months in a prospective study on 31 children /11-18 years / with orthodontic treatment with fixed appliances. 15 of the following patients had treatment with an active force brackets and 16 with passive operating system. . Levels of MMP-8 and Il-1 β in GCF samples and saliva were examined in six consecutive visits by enzyme-linked immunosorbent assay - ELISA. The results were recorded on ELISA Ridder "Multiscan plus" with 450nm wavelength. The results show that: (1) In the patients studied, oral hygiene status during orthodontic treatment is maintained at satisfactory levels, (2) gingival inflammation is negligible, despite the increased plaque quantity, (3) Quantities of gingival fluid is increased, as its peak is around the third month of treatment, (4) Il-1 β in the GCF ranged from 51,99 to 100,77 pg / ml and can be considered as a marker of tissue changes during treatment,(5) The results showed that the levels of MMP-8 change during orthodontic treatment

in both the GCF and in the saliva. MMP - 8 can be considered as an excellent marker of bone remodeling during orthodontic treatment. (6) Different systems brackets act on differently on the periodontal structures, as demonstrated by the different levels of IL-1b and MMP-8 in treatment.

Scientific publications and presentations:

- Ribagin L, Rashkova M. MMP-8 and IL-1 β -key markers of tissue remodelling during orthodontic treatment (A review), Dental medecine, 2011,93,2 ,158-165;
- Ribagin L, Rashkova M. MMP-8 and IL-1 β in gingival fluid during the first three months of orthodontic treatment with fixed appliances in children , Folia Medica, 2012,54, 3, 50- 56;
- Ribagin L, Rashkova M. Interleukin-1 β levels in gingival crevicular fluid during orthodontic movement of the teeth ;Problems of dental medecine,2012;Vol 38;13-19;
- Ribagin L, Rashkova M. MMP-8 and IL-1 β in gingival fluid during the first three months of orthodontic treatment with fixed appliances in children, May days of bulgarian dental medecine, FDM, MU-Plovdiv, 19-21 may, 2011, Aleksandroupolis, Greece (poster);
- Ribagin L, Rashkova M. Colagenase 2 – marker of tissues changes during one year orthodontic treatment of children with brackets. Sientific seccion-50 years Pediatric Dental Medecine in Bulgaria ; 05.10.2012;(oral presentation);
- Karapeeva-Ribagin L, Ribagin I, Rashkova M. Dynamics of gingival status during orthodontic treatment Medical University Sofia – Faculty of Dental Medicine Presented at the 88th Annual Session of the Greater New York Dental Meeting in 2012; New York USA - 25.11.2012(poster)
- Karapeeva-Ribagin L, Ribagin I, Rashkova M. MMP-8 - A Marker of Periodontal Remodeling In Orthodontic Treatment Medical University Sofia – Faculty of Dental Medicine Presented at the 88th Annual Session of the Greater New York Dental Meeting in 2012; New York USA - 25.11.2012(poster)

MEDICO-SOCIAL AREA „YOUNG SCIENTIST 2010”**Contract 19-D/2010 Study of the public attitudes towards some ethical and legal issues in the biomedical practice****PhD student:** Radoy Svetoslavov Krastev**PhD supervisor:**

- Prof. Vanyo Mitev, MD, PhD, DSc
- Assoc. Prof. Christina Jivkova

Organization unit: MU-Sofia, Faculty of Medicine, Department of Social Medicine and Public Health; Department of Medical Chemistry and Biochemistry**RESULTS:**

The project was carried out by the creation of a web site in which were incorporated a survey including 25 questions, useful information about the questions of the survey, information about the legislation of the european countries, news, contacts, useful links and forum. The site was developed upon a dynamic system for management of the content /Wordpress/. For its configuration and adjustment the following program languages /php, mysql, html, css/ were used. The on-line survey was answered by 994 adult respondents. According to the demographic principles their distribution was the following: Over 80% of the respondents are in fertile age / 18 – 43 / most of them women. The highest interest have shown the people with high education, followed by these with secondary education. The biggest number of respondents are married persons, followed by the unmarried and in third position by people living in conjugal partnership. On the first question about the limit of woman's age for assisted reproduction most numerous are the supporters of previous limiting age of 43 for in vitro fertilization /more than 50%/. The public opinion supports the access of lonely women to assisted reproduction. The positive answers exceed 80%. In regard to the access of female couples to assisted reproduction the opinion of the respondents is more critical in comparison with lonely women. Here only 45% have chosen the positive answer against 38% negative answers. The prevailing part of the respondents /more than 70%/ wish the legalization of surrogacy in Bulgaria. The majority of them consider that surrogacy must be commercial – the future parents must pay not only the expenses linked with pregnancy but also a monthly salary of the surrogate mother. More than 50% of our respondents think that may lead to the exploitation of poor women transforming them in “incubators for babies”. The majority of the respondents consider that surrogacy must be available only due to medical reasons. 38% of the respondents agree surrogacy to be allowed for homosexual couples and for lonely women and men. A little higher number /45%/ think that surrogacy must be available only for heterosexual couples. About half of the respondents consider that the possibility to use the new biomedical techniques in order to avoid the birth of ill children is in fact a selection of human beings. The opinion of the majority of the respondents is that the spare embryos must be donated to another infertile couple. About 1/5 of the respondents accept their donation for scientific research and the same number support their destruction. About 4% of the people think that the spare embryos must be sold to another infertile couple. The respondents were sensitive to all proposed ethical and legal problems the majority of which are not at all discussed in the Bulgarian legislation. This gives us the reason to face the legislator and to propose him to create one special law including all problems of assisted reproduction,

surrogacy, the protection of the embryo “in vitro”, reglamentation of the preimplantational diagnostics, anonymity or not of gamete donors.

Scientific presentations and publications:

- Krastev R, Mitev V. The human emryo in vitro subject or object in the medicine. The science and the law mag. “Health policy and management

**COMPETITION „INFRASTRUCTURAL PROJECTS 2009”
AND „INFRASTRUCTURAL PROJECTS 2010”**

“INFRASTRUCTURAL PROJECTS 2009”**Contract 2-I/2009 Equipment of Vivarium in accordance of the requirements, regulating the defense and the humane attitude to the animals used in the fields of teaching and experimental work****Leading scientist:** Corr. Member of BAS, Prof. Vladimir Atanasov Ovcharov, MD, PhD, DSc**Research team:**

- Prof. Ivan Mitov, MD, PhD, DSc
- Prof. Nadka Boyadjieva, MD, PhD, DSc
- Prof. Alexandar Stoinev, MD, PhD, DSc
- Prof. Dimitar Mihov, MD, PhD
- Assoc. Prof. Nedka Trifonova MD, PhD
- Assist. Prof. Yuri Nyagolov MD, PhD
- Assoc. Prof. Lasar Slavov, MD, PhD
- Petya Markova, biologist
- Krassimira Atanasova, student
- Orlin Pavlov, student

Organization unit: MU-Sofia, Faculty of Medicine**RESULTS:**

The aim of the project was to provide specialized equipment for a vivarium, corresponding to the requirements of the normative documents, regulating the defense and the humane attitude to the animals used in the fields of teaching and experimental work. Research team was coordinating the realization of the repairs of the rooms, designed for a vivarium as well as the distribution of the specialized equipment in accordance with the legal requirements. A proper detailed specification of the vivarium basic equipment was made to meet the requirements of the public tendering. The specialized equipment was purchased, delivered and assembled in completion of the contract terms. An educational seminar entitled “Main requirements for the Care and Use of Laboratory Animals” was held and it was attended by university professors, students and officials from the Medical University of Sofia, the Bulgarian Academy of Science, the National Veterinary Service and some business representatives. An announcement for the availability of the vivarium was posted on the web-page of the Medical Faculty of Sofia. As a result of proper execution of the project, the vivarium of the Medical Faculty of Sofia was registered in the Regional Veterinary Service.

Contract 4-I/2009 Establishment of a contemporary laboratory center for training and research of risk, working conditones and work ability**Leading scientist:** Prof. Tzekomir Vlaikov Vodenicharov, MD, PhD, DSc**Research team:**

- Prof. Sashka Popova, MD, PhD

- Assoc. Prof. Magdalena Alexandrova, PhD
- Assoc. Prof. Zasmine Pavlova, PhD
- Prof. Nevena Tzacheva, MD, PhD
- Prof. Elena Shipkovenska, MD, PhD
- Prof. Stefan Gladilov, MD, PhD
- Assoc. Prof. Karolina Lyubomirova, MD, PhD
- Assoc. Prof. Emil Dacov, MD, PhD
- Assist. Prof. Sofia Georgieva
- Assist. Prof. Yanka Prodanova, MD
- Assoc. prof.. Kristina Popova, MD, PhD
- Assoc. Prof. Maryana Dyakova, MD, PhD

Organization unit: MU-Sofia, Faculty of Public Health

RESULTS:

The construction of a contemporary laboratory center at the Faculty of Public Health, MU-Sofia, based on the Department Occupational Health София is intended for training, education and researches. It gives a wide range of opportunities for objective, precise and concrete risk assessment of the working conditions, as well as health ability expertise of the employees of some economic activities. It contributes to the enlargement of training in specialties like “Occupational health”, “Nursing”, “Public health and health management”, “Health economics”, “Preventive medicine” through methods, methodologies and approaches, according to the good practice requirements. The complex laboratory center contributes to the training of a Bachelor degree in Occupational health, which is finalized by the Master and PhD programs. It supports the training and education of the specializants in occupational health, as well as development of new programs as Toxicology. The results of the training and researches multiply annually by the education of new students and the participation in national and international projects as EUROSTAT programs on occupational incidence. The infrastructure projects with the financial support of the Medical University Sofia, used 100% of the amount- 90000 lv. For equipment and 10000 lv.- for consumptives. The complete activity of the developed complex laboratory center reached its full capacity with the implementation of new disciplines and specialties as a part of the occupational direction Public Health.

Contract 5-I/2009 laboratory for synthesis of biologically active compounds and their analytical characterization

Leading scientist: Assoc. Prof. Aleksandar Borisov Zlatkov, MPharm, PhD

Research team:

- Assoc. Prof. Danka Obreshkova, PhD
- Prof. Jasmina Tencheva, MPharm, PhD
- Assoc. Prof. Ivanka Pencheva, PhD
- Assist. Prof. Boika Cvetkova, PhD
- Assist. Prof. Vanya Maslarska, PhD
- Assist. Prof. Lili Peikova, MPharm, PhD

Organization unit: MU-Sofia, Faculty of Pharmacy, Department of Pharmaceutical Chemistry

RESULTS:

The created infrastructure helps the optimization of the scientific and educational activities in the Faculty of Pharmacy. Besides the scientific activities the laboratory will be used for educational purposes in the pharmaceutical education of students in disciplines analytical chemistry, pharmaceutical analysis, synthesis and analysis of drugs SID (Free choosable discipline), analysis of drugs and metabolites in biological media - a part of the Specialty in the education in Clinical pharmacy, as well as for the purposes of the SDO in Clinical pharmacy. In the thus created laboratory some investigation in three areas were made – Synthesis and elucidation of ester derivatives of theophylline-7-acetic acid; Synthesis, evaluation and QSAR analysis of xantine derivatives, containing a benzhydrylpiperazine fragment in their structure and UV-spectrofotometric investigation of Sibutramine. The newly synthesized two derivatives of theophylline-7-acetic acid were elucidated with FTIR and ^1H NMR spectral data. Very good correlations between the registered spectral characteristics and the calculated values were observed. The pharmacological screening against three human tumor cell lines showed presence of antiproliferative activity of the new compounds. The second investigation describes the synthesis and the receptor affinity towards 5-HT_{1A}/5-HT_{2A} receptors of some new 1-arylpiperazine derivatives with 5-HT_{2A} selectivity. The conducted 2D-QSAR analysis pointed few structural properties, responsible for the affinity and selectivity of 5-HT ligands with benzhydryl substituent at N1 position and xantine moiety at N4. In the third subject a validated available and easy to use analytical method for determination of Sibutramine alone and in mixture was developed, which gives precise results. The results are published in three scientific publications.

Contract 6-I/2009 Electoretinographic changes in the retinal layers in patients with AMD and myopia. Follow up in ERG changes after anti-VEGF treatment

Leading scientist: Assoc. Prof. Iva Todorova Petkova

Research team:

- Mira Ianakieva Cholevic, MD, PhD
- Rossen Rumenov Georgiev, MD
- Bistra Dimitrova Stoimenova, MD, PhD
- Petia Nicolova Kупenova-Sherbanova, MD, PhD
- Elka Borislavova Iordanova-Popova, MD, PhD

Organization unit: MU-Sofia, Faculty of Medicine, Dept. of Ophthalmology, Dept. of Physiology

RESULTS:

I. AMD

Our main focus is to follow-up and analyse the electoretinographic changes in the retinal layers in patients with AMD and myopia with neovascular membrane. The goal is to prove the effectiveness on retinal layers after Anti-VEGF treatment based on mERG changes analysis as well as to investigate either the presence or absence of toxic effects of this drug using the G-ERG. Another aim is to determine the response of the separate retinal layers to this treatment. 73 patients took part in this research: 35 of them male and 38 female presenting the three forms of exudative AMD – classic,

occult and mixed. The applied methods were multifocal ERG, RETI scan Standart 6.11.1.1. The procedure of the multifocal ERG recording is as follows: The pupil is usually dilated. The grounding electrode is referred to the forehead. The fellow eye is closed in order no light to enter in it. Thus blinking is excluded. Both eyes can be examined simultaneously. Before the active electrode is applied, the cornea is anesthetized by administration of Alcain. The active electrode is a typical bipolar contact lens, although a variety of electrodes has been successfully used including the Dawson – Trick – Litzkow (DTL) fiber electrode. The time required for the multifocal ERG recording depends on the specific m-repeat and the stimulation speed. 8 minutes is the average stimulation time. In total 38 patients with predominantly classic CNV, determined for each patient on the basis of results of fluorescein angiography (FA) and Optical coherence tomography (OCT), were examined. Apart from the two methods mentioned above, bioelectric activity and visual acuity were also accessed right before treatment with Avastin 1,25mg i.v. was started. Average age is 71. Mean visual acuity before treatment is 0.129 and 0.153 after. Increased ERG amplitudes in ring 1 and ring 2 are observed in 25 patients (62.5%), with no changes in amplitude are 11 patients (27.5%) and decrease in bioelectrical activity of the retina is detected in 4 patients (10%). Average amplitudes and latencies were evaluated in rings 1 and 2. Average amplitude in ring 1 before treatment is 57.69 nV/deg² with average latency 35.89ms. Results after treatment are: Average amplitude in ring 1 is 80.86 and average latency - 40.27ms. Average amplitude in ring 2 before treatment – 32.81nV/deg², average latency – 42.28ms; after 3rd application of Bevacizumab (Avastin) the average amplitude is 34.52 nV/deg² and average latency – 44.27ms. Discussion: bioelectrical activity is increased in the group of patients regardless the gender and age. Single cases of decrease of activity do not correspond to toxicity of bevacizumab because the same amplitude variations were measured in the non-treated eye (control) of the patient. In these cases Avastin drug resistance is considered. Increased bioelectrical activity of the retina closely relates to improved visual acuity, reduced edema of the retina up to 10g as well as prevention of neoangiogenesis that is obvious from FA and OCT results. Conclusion could be made that tentative results from Avastin treatment are encouraging. However, further sustained follow-up of the patients is necessary alongside the long-term and steady results in AMD progression.

II. Myopia

The aim of the study was to test the existence of rod function deficit in subjects with uncomplicated myopia. For this purpose the following tests were performed in subjects with low and moderate degree of myopia: 1. Testing of retinal light sensitivity in the central and peripheral part of retina using perimeter Oculus; 2. Registration of ON- and OFF-responses in the ERG using Ganzfeld Q450 SC stimulation; 3. Recording of mfERG using RETI system (ROLAND CONSULT). The results obtained show that myopes have lower light sensitivity as compared to the emmetropes, the sensitivity reduction being more prominent in the peripheral retina. The amplitude of the ERG ON- and OFF-responses was decreased. The OFF-response was affected to a greater degree. In the mfERG a decreased density of the P1 component was found in both the central and parafoveal area. A correlation was found between the degree of myopia and the degree of the functional deficits. The results obtained support the hypothesis of the existence of rod function deficit in retinas of myopes.

Contract 7-I/2009 Development of infrastructure and human resources guaranteeing conducting of qualitative scientific and competitive research in the field of medical education for improvement of educative work at the Medical University of Sofia

Leading scientist: Prof. Ganka Petrova Kossekova, PhD, DSc

Research team:

- Prof. Vanio Mitev, MD, PhD, DSc
- Prof. Alexey Alexeev, MD, PhD
- Assist. Prof. Tanya Monova, MD, PhD
- Maria Dulgerova, Master of Chemistry
- Yanka Dangulova, Master of Biochemistry
- Violeta Dimitrova, Bachelor of Biology
- Mario Kirilov, programmer - system administrator

Organization unit: MU-Sofia, Faculty of Medicine, Dept. of Medical Chemistry and Biochemistry

RESULTS:

The infrastructure created and the teachers trained guarantee conducting of qualitative scientific and competitive research in the field of medical education for improvement of education at the Medical University of Sofia (MUS). The new virtual learning environment (VLE) is developed with modern information technologies. This ensures permanent long-term effect of optimization of research in the field of medical education, teaching, and creation of favourable environment for students, professional development of teachers and their participation in research projects. Contextual, structural and language development of VLE is achieved. The interactive Web-based Biochemistry course (<http://biochemistry.mu-sofia>) is improved and enriched. The site-template created is already converted to sites of other medical disciplines. A revised and expanded issue of the Biochemistry textbook and a DVD “Interactive Educational Resources in Medical Biochemistry” are published. Teachers’ training was conducted and is currently available for design of university courses, creation of Web-based courses via VLE, managing of students’ and PhD students’ projects and work with the new laboratory equipments. Licensed programs are provided for processing of graphic, audio and video files and for antiviral defence. New computers and specialized medical equipments are provided for students’ laboratories. These activities institutionalize problem solving oriented Web-based e-learning in MUS.

Contract 8-I/2009 Technological upgrade of the Sections Cell and Tissue Cultures and Microarray technologies and Laser Microdissection in Molecular Medicine Center, Medical University – Sofia

Leading scientist: Prof. Vanio Ivanov Mitev. MD, PhD, DSc

Research team:

- Assoc. Prof. Radka Kaneva, PhD
- Assoc. Prof. Albena Jordanova, PhD
- Assist. Prof. Atanaska Mitkova, PhD

- Assist. Prof. Olga Beltcheva, PhD
- Teogora Goranova, PhD
- Gergana Stancheva MSc, PhD student
- Romyana Dodova, MSc, PhD student
- Momchil Nikolov, MSc, PhD student
- Darina Konstantinova, MSc, PhD student
- Darina Kachakova, MSc, PhD student
- Stanislava Dimitrova – Nikolova, MSc
- Nely Olova, MSc
- Dalia Kancheva, MSc, PhD student
- Assist. Prof. Silvia Kalenderova-Valkova, MSc
- Ekaterina Nikolova, PhD
- Bistra Benkova, PhD
- Antonia Isaeva, MSc

Organization unit: MU-Sofia, Faculty of Medicine, Molecular Medicine Center

RESULTS:

The Molecular Medicine Center (MMC) was created as a scientific research center of MU-Sofia upon the financial support of the EU and Ministry of Education, Youth and Science. The present infrastructural project aimed to ensure technological upgrade of the Sections Cell and Tissue Cultures and Microarray Technologies and Laser Microdissection was the next stage of the MMC development as national research infrastructure. The technological upgrade of Section Cell and Tissue Cultures included laminar flow cabinet, cell culturing incubator, freezers, refrigerator, ice machine, water destillator, thermostat and tube shaker. Section Microarray Technologies and Laser Microdissection was upgraded with flow cabinet, freezer, refrigerator, ultrasound homogenizer, desiccator, air conditioner and ventilation systems. Standard laboratory equipment and chairs were also ensured. The new facilities are capable of performing functional studies using cell and tissue cultures and microarray technologies in the field of molecular medicine at word stage; active networking leading to new national and international collaborations; new project applications; dissemination of knowledge about applications of new technologies in molecular medicine. The technological upgrade of MMC increases its opportunities for processing and storage of biological samples and new elaborations in the field of personalized medicine in concordance with the requirements of the post genomic era.

Scientific presentations and publications:

- Kaneva R, and Mitev V, Introduction and sharing the experience of the National University Complex for Biomedical and Translational Research in Medical University Sofia, report, Panel “National Science Fund, University Research Infrastructures and the challenges of the European Research Area”, Scientific-theoretical Conference “Alma Mater, Bologna Process and the challenges to teaching and research activities in the Academia”, Sofia University “St. Kliment Ohridsky”, Sofia, 02.11.2011.
- Kaneva R, and Mitev V, Introduction of Medical University Sofia, report, Seminar according to the project “University Research Complexes – TU Sofia”, Technical University Sofia, 16.12.2011.

“INFRASTRUCTURAL PROJECTS 2010”**Contract 1-I/2010 Creation of the infrastructure for the interdiscipline experimental and scientific development of the dental medicine****Leading scientist:** Assoc. Prof. Laura Stefanova Andreeva-Gurgurieva**Research team:**

- Assoc. Prof. Radosveta Vassileva
- Natalia Gateva-Gryncharova

Organization unit: MU-Sofia, Faculty of Dental Medicine**RESULTS:**

Three main division in the modern Dental Medicine have been differentiated – adhesion research, incorporation of three-dimensional research methods and occlusion stability research. The objective of the present project was to establish the infrastructure for scientifically-experimental researches in those three divisions. An experimental scientific laboratory was created, via a concurrence of software products and appliance. The research was conducted on extracted teeth and digital X-rays. The treatment of patients with malocclusions was also simulated and the occlusion contacts studied. The results were used to create methods for: Testing strength relations between the used materials and the teeth, when applying forces perpendicular and parallel to the dental surface Measuring the gap between the obturational material and the teeth, criteria for determining the CEM were developed; Manufacture of extracted tooth samples to determine the strength under strain; Adhesion strength against microstrain tested on microscope stage “LMT-100”; Studying and forecasting the profile of patients with incomplete development of the facial skeleton Researching the stability of the occlusion of patients with malocclusion. Systems for preserving the data were developed for all methods.

Scientific presentations and publications:

- Vasileva R, Gateva N, Iancheva S. Methodology for testing of dental restoration materials in cavities – 12th science congress of Bulgarian Dental Association. June 14-16, 2012 (poster).
- Iancheva S, Vasileva R. Comparative in vitro study of marginal permeability in second grade cavities restored with siloranov and high-filled methacrylate composite for posterior teeth – 12th science congress of Bulgarian Dental Association. June 14-16, 2012 (poster).

Contract 3-I/2010 Updating and upgrading of infrastructure for expansion and optimization of the research and diagnostics of Helicobacter pylori infection**Leading scientist:** Prof. Ivan Gergov Mitov, M.D., PhD, DSc**Research team:**

- Prof. Lyudmila Georgieva, MD, PhD, DSc
- Daniel Yordanov, MD
- Galina Gergova, MD

- Prof. Lyudmila Vladimirova, MD, PhD, DSc
- Assoc. Prof. Zoya Spassova, MD, PhD
- Assoc. Prof. Rossen Nikolov, MD, PhD
- Prof. Simeon Stoynov, MD, PhD, DSc
- Prof. Borislav Vladimirov, MD, PhD, DSc,
- Romyana Mitova, MD
- Assoc. Prof. Christo Jelev, MD, PhD

Organization unit: MU-Sofia, Faculty of Medicine, Department of Medical Microbiology

RESULTS:

Aim of the study was to evaluate for the first time ^{13}C urea breath test (UBT) in Bulgaria and to assess the accuracy of infrared spectrometer IR-force 200, *Helicobacter pylori* status and delta over baseline (DOB) values in specimens from 235 consecutive subjects. UBT accuracy was $\geq 90.3\%$ in both untreated and treated subjects. ROC curve showed high AUC (area under curve) value of 0.91 and suggested DOB cut-off value of 2.05 instead of 4.0 according to the supplier's recommendation. Positivity rate in untreated patients (61.1%) was higher than that of asymptomatic subjects (20.0%), patients treated once (44.0%) or twice (16.7%). In conclusion, the test evaluated is accurate and appropriate for diagnostic purpose. In Bulgaria, ROC curve suggested DOB cut-off value was twice lower than that of the supplier's recommendation. Low positivity rate in asymptomatic subjects indicates a decrease in the infection. The need for >1 regimens in 44.0% of the patients imply a need for optimization of treatment regimens and patient compliance. In addition, methods for species identification of *Helicobacter pylori* by its *ureA* gene and presence of its major virulence gene, *cagA*, were developed by real-time PCR.

**COMPETITION „STIMULATION OF SCIENTIFIC
RESEARCH IN AREAS OF EXCELLENT ACHIEVEMENT
2009” AND „STIMULATION OF SCIENTIFIC RESEARCH
IN AREAS OF EXCELLENT ACHIEVEMENT 2011”**

„STIMULATION OF SCIENTIFIC RESEARCH IN AREAS OF EXCELLENT ACHIEVEMENT 2009”**Contract 1-S/2009 Development of the pharmacotherapeutic, pharmacoeconomic, and pharmacoepidemiology model of the hypertension medicines therapy****Leading scientist:** Assoc. Prof. Nikolai Danchev, MD, PhD**Research team:**

- Assoc.Prof. Valentina Petkova, MPharm, PhD
- Asistant Prof. Assena Stoimenova, MPharm, PhD
- Asistant Prof. Anna Ivanova, MPharm, PhD
- Valeria Davidkova, PhD student
- Asist. Prof. Irina Nikolova, MD, PhD

Organization unit: MU-Sofia, Faculty of Pharmacy, Dept. “Pharmacology, Pharmacotherapy and Toxicology”**RESULTS:**

The goal of the project is to develop and test tree compartmental model of pharmacotherapeutic, pharmacoeconomic and pharmacoepidemiology characteristics of the medicines therapy of hypertension patients. The previously collected database of 7200 ambulatory prescriptions for patients with hypertension was modified in statistical program and its characteristics were analysed. There were no statistically significant differences in sample patients' gender. The patients were found to be almost equally distributed among the last 3 decades after 50 years of age. The prevailing part has been found hypertonics for more than 1 year. The patients satisfaction from the therapy were found to be high althouth only 40% control their blood pressure between 120/80 RR. The prescribing practice includes most of the modern medicines. 63% of the patients are on combination therapy. On monotherapy were found to be 27% of the patients with average monthly cost of therapy 8.75 BGN (min 0,58 – max 48,41). On ditherapy were found 41% of the patients with average cost of monthly therapy 17,17 BGN (min 1,32 – max 70,80). More than 2 medicines were prescribed to 22% of the patients and their cost of therapy 27,60 BGN (min 3,71 – max 109,23). With the increase in the number of medicines the cost logically increased but the reimbursement part decreased. Near half of the cost is payed by the patients.

Scientific presentations and publications:

- Peev S, Petrikova A, Petrova G, Stoimenova A. Comparative pricing and reimbursement analysis between Bulgaria and Czeck Republic. 13th Annual European Congress, Prague, Value in health 2010, (13); 7: A385

Contract 2-S/2009 Annexin A5 promoter haplotypes as a risk factor for recurrent pregnancy loss**Leading scientist:** Prof. Angel Nikolov Dimitrov, MD, PhD, DSc**Research team:**

- Prof. Angel Dimitrov, MD, DSc
- Assoc. Prof. Alexey Savov, PhD

- Prof. Ivo Kremenski, MD, DSc
- Assoc. Prof. Violeta Dimitrova, MD
- Assoc. Prof. Zhivka Karagyozova, MD
- Dimitar Markov, MD
- Irena Bradinova, MD
- Radoslava Vazharova, MD
- Katya Todorova, MD
- Stoyan Bichev
- Prof. Marta Baleva, MD
- Bogomila Cherkelova
- Svetla Nikolova
- Momchil Nikolov
- Venceslav Atanasov
- Stanislava Dimitrova-Nikolova

Organization unit: MU-Sofia, Faculty of Medicine, Department of Obstetrics and Gynecology, National laboratory of genetics

RESULTS:

In the present study we found higher haplotype and genotype M2 frequencies in pop controls - 19%, to those reported in the German PopGen controls and Italian pop controls~16%, and 5,4% in the Japanese women used as controls. The genotype frequencies for rs28717001 and rs28651243 examined were found to be in Hardy-Weinberg equilibrium, suggesting neither sampling bias, nor mistyping of genotypes. Thus we considered as representative. Since our findings were controversial with previous reported for annexin A5 role in recurrent pregnancy loss(RPL) etiology, we hope to improve on that selecting larger groups either with early and late pregnancy terms abortions, and larger women control group. This will allow us in turn to evaluate M2 haplotype role and improve diagnostic and prognostic algorithm. In our current study, we found R506Q in heterozygous form in RPL group 8.3% vs. 5.5% in controls, a difference exhibiting no statistical significance. No statistical significance was observed for PTm 20210G>A, PAI-1 4G/5G alleles between RPL and control group. An observed frequency for PTm 20210G>A in controls-2.7% is consistent with previous data reported for Bulgarian population-3.8%. The prevalence of the 4G/4G genotype for PAI-1 4G/5G polymorphism-22.9% in super control group, was different as compared with that recorded in previous investigation in Bulgarian population.

Scientific presentations and publications:

- Cherkelova B, Kremensky I, Savov A, Dimitrov A, Garnizov T, Marinov B, Ruseva R, Negencov N, Baleva M, Karagyozova Zh. Association study on the role of common thrombophilic factors in women with early pregnancy loss. Immunological days in Pleven 2010, 29 April – 1 May 2010 year

Contract 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 Ruseva, PhD student
- Assist. Prof. Silvia Kalenderova
- Ekaterina Nikolova, PhD
- Antonia Isaeva, PhD
- Petya Markova
- Deyan Popov, student
- Orlin Pavlov, student
- Krasimira Atanasova, student

Organization unit: MU-Sofia, Faculty of Medicine, Dept. Medical Chemistry and Biochemistry

RESULTS:

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:

- Ruseva S, Vasileva A, Popov D, Angelov H. Investigation of metabolism of exogenous homocysteine in rat's plasma, (poster), X International Congress of Medical Sciences, Sofia 2011
- Popov D, Ognianova S, Angelov Ch, Iliev B, Ruseva S, Vasileva A. 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 плъхове, (лекция), X национална конференция по химия за студенти и докторанти, София, май 2011

Contract 4-S/2009 Genetic, neuropsychological and vascular factors in early diagnosis of Alzheimer's disease and vascular dementia**Leading scientist:** Prof Latchezar Dintchov Traykov, PhD, DSc**Research team:**

- Assoc Prof. Margarita Raycheva, MD, PhD
- Shima Mehrabian, MD
- Yavor Zhelev, MD
- Maria Petrova, MD
- Prof. Vanio Mitev, MD, PhD, DSc
- Radka Kaneva, MD PhD
- Olga Beltcheva, MD PhD
- Stanislava Dimitrova, PhD

Organization unit: MU-Sofia, Faculty of Medicine; Department of Neurology**RESULTS:**

An important issue in the early diagnosis of VaD is the differential diagnosis with AD. The main objective of this work was to determine neuropsychological and genetics markers for the early diagnosis of AD and subcortical VaD. In order to find out markers for the early diagnosis of AD and VaD we studied the pattern of neuropsychological impairment and the genotype of Apolipoprotein E (ApoE) in patients with early AD (n=50), VaD (n=50). The results of neuropsychological tests show that episodic memory and executive functions are impaired in early AD and precede impairment in constructional praxis, language and selective attention. Executive deficits appear predominantly in tasks requiring cognitive flexibility and self-monitoring. With the progression of the disease, additional deficits are observed in the verbal concept formation abilities. The cued recall improves slightly the total recall but the recognition is significantly impaired. The study of the cognitive syndrome in subcortical VaD, as compared with that of NC, shows a noticeable impairment of free recall, some deficit of cued recall and quasi-normal recognition memory. This deficit should be considered a retrieval defect of memory where patients are helped by semantic cues. Moreover, the data indicate that VaD patients had additional problems with abstract thinking, response inhibition, switching and cognitive flexibility, which encompass various aspects of functions commonly associated with the syndrome of 'frontosubcortical dementia'. The comparison between the two types of dementia shows more impaired retrieval from the long-term storage in AD than in VaD. Moreover, the data suggest that AD and subcortical VaD affect perseverative behavior in a different fashion. Patients with VaD have a significantly larger number of perseverative errors during tasks that assess 'frontal' lobe functions (stuck-in-set perseverations), while AD patients exhibit more perseverations during category fluency testing (recurrent perseverations). Pulse Wave Velocity (measured by Pulsepen) appears significantly higher in subjects with VaD (15.2+/-3.9 m/s) or AD (13.3+/-2.9 m/s) than in those without cognitive impairment (11.5+/-2.0 m/s; P<0.001). We established that the ApoE allele frequencies in the AD group, calculated from phenotype frequencies, are close to those reported in an autopsy samples of AD cases and clearly show an increased risk for late-onset AD in e4 allele-bearing subjects. The finding of ApoE e4 as a susceptibility allele for AD has motivated investigators to examine whether the association between the e4 allele and dementia is specific to AD. Our results also

show that the frequency of the ApoE ϵ 4 allele in patients, over 70 years old, with clinically diagnosed VaD due to small-vessel disease, do not differ significantly from that of controls. From the odds ratios values, it can be argued that ApoE ϵ 4 allele is consistently associated with a greater risk of AD or cognitive impairment. In conclusion, the results of the present work might be very helpful for the very early diagnosis of AD and subcortical VaD revealing the specificity of the cognitive patterns in these two types of dementia. These findings might be also very useful in the differential diagnosis between AD and VaD, showing the neuropsychological differences between them. As preventive strategies are developed and new cognitive enhancing therapies emerge, these results may also help us to define which domains are expected to improve in these patients. The data concerning the ApoE alleles polymorphism might contribute to the assessment of dementia risk profile in the elderly, indicating that ApoE ϵ 4 allele-bearing individuals have greater risk of having late-onset AD than VaD.

Scientific presentations and publications:

- Duron E, Rigaud AS, Dubail D, Mehrabian S, Latour F, Seux ML, Hanon O. Effects of antihypertensive therapy on cognitive decline in Alzheimer's disease. *Am J Hypertens*. 2009 Sep;22(9):1020-4.
- Mehrabian S, Duron E, Labouree F, Rollot F, Bune A, Traykov L, Hanon O. Relationship between orthostatic hypotension and cognitive impairment in the elderly. *J Neurol Sci*. 2010 Dec 15;299(1-2):45-8.
- Mehrabian S, Jordanova A, Raycheva M, Petrova M, Traykov L. Apolipoprotein E and neuropsychiatric symptoms in patients with Alzheimer's disease. *Bulgarian Neurology*, 2011, 2, 54-47.
- Mehrabian S, Traykov L. Genetic studies in Alzheimer's disease. *Neurology and Psychiatry*, 2011, 39-42.
- Mehrabian S, Raycheva M, Hanon O, Traykov L. Orthostatic hypotension in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Bulgarian Neurology*, 2011
- Mehrabian S, Jordanova A, Raycheva M, Cruts M, Van Broeckhoven C, Traykov L. Genotype-phenotype relationships in Bulgarian Alzheimer's patients. *ENS 2010*. Berlin, Germany.
- Mehrabian S, Raycheva M, Traykova M, Stankova T, Grigorova O, Traykov L. Neurosyphilis with dementia and hippocampal atrophy mimicking early onset Alzheimer's disease. *ENS 2011*. Lisboa, Portugal.
- Mehrabian S, Raycheva M, Gateva A, Angelova P, Todorova G, Traykova M, Stankova T, Kamenov Z, Traykov L. Arterial stiffness and orthostatic hypotension in type 2 diabetes patients with and without cognitive impairment. In: 7th International Congress of Vascular Dementia Riga, Latvia, from 20-23 October, 2011.

„STIMULATION OF SCIENTIFIC RESEARCH IN AREAS OF EXCELLENT ACHIEVEMENT 2011”**Contract 1-S/2011 the effect of vitamins on homocysteine metabolism – model investigation on rats****Leading scientist:** Prof. Vanio Ivanov Mitev, MD, PhD, DSci**Research team:**

- Silviya Ruseva, PhD student
- Anelia Vasileva, chemist
- Antoniya Isaeva, biologist
- Valentin Lozanov, chemist
- Petya Markova, biologist, Dept. of Physiology
- Bogdan Iliev, student
- Deqn Popov, student
- Svilena Ognqnova, student
- Hristo Angelov, student

Organization unit: MU-Sofia, Faculty of Medicine, Dept. of Medical chemistry and biochemistry, 2 Zdrave Str., 1431 Sofia**RESULTS:**

The effect of vitamin B6, vitamin B12 and betaine on homocysteine levels in plasma and tissues was investigated in normalhypertensive rats in a state of moderate hyperhomocysteinemia. Elevated homocysteine levels have been reached by intake of isotope labeled homocystine (DL-Homocystine-3,3,3',3',4,4,4',4'-d8). Isotope labeled homocysteine was detected in all tested organs, with uneven distribution. Accumulation of exogenous homocysteine is observed in plasma, heart, liver and lung. Isotope labeled metabolites cystine and glutathione were also detected. These results show that exogenous homocysteine has been metabolized. The intake of exogenous homocysteine leads to increased levels of homocysteine in plasma and causes moderate hyperhomocysteinemia. The level of homocysteine is elevated in all organs except the aorta and kidney. Metabolites of transsulfuration path are less affected by exogenous homocysteine. Elevated levels of cystein were observed only in heart, while in kidneys the level was reduced. Glutathione in the aorta, spleen and lung was significantly reduced, while in the brain is observed the opposite effect by taking homocysteine. Parallel treatment with homocysteine and vitamins affect on homocysteine levels. The influence of each vitamin on the homocysteine concentration in different organs is very specific. The concentration of homocysteine in plasma is decreased significantly by treatment with vitamin B12 and betaine. Interesting results were obtained in aorta and liver. In aorta betaine leads to increased levels of homocysteine. In liver betaine has an adverse effect on the level of homocysteine. Significantly reduction in levels of homocysteine and its metabolites were observed in the kidney by intake of vitamin B6. Vitamins also influence on the levels of cysteine and glutathione. The effect on the different tissue is depending on the type of the taking vitamin.

А

Абдулхамид Али Кахтан, 198
Аделина Цакова, 89, 110, 112, 118, 126
Адриан Палов, 102
Адриана Бакалова, 48, 68
Адриана Бочева, 105
Адриана Иванова Бочева, 36, 53, 156, 162
Албена Йорданова, 211
Албена Тодорова, 32, 56, 104
Александра Савова, 152
Александрина Влахова, 44, 57
Александър Александров, 102
Александър Борисов Златков, 66, 207
Александър Виктор Тодоров, 181
Александър Георгиев Стойнев, 29, 54
Александър Стойнев, 205
Александър Шмаров, 107
Алексей Алексеев, 210
Алексей Савов, 81, 108, 124, 216
Алексей Славков Савов, 38
Ангел Димитров, 216
Ангел Николов Димитров, 215
Ангел Янков Митев, 197
Ангелина Илиева Киселова-Янева, 4, 46, 129
Ангелина Чешмеджиева, 142
Ангелов Зарев, 69
Андон Димитров Филчев, 47, 128
Андрей Венциславов Киров, 157
Андрей Йорданов, 88
Анелия Василева, 47, 220
Анелия Христова Буева, 37, 60
Анета Иванова, 87, 115, 122
Анета Попиванова, 112
Ани Аройо, 124
Анна Иванова, 215
Анна Цакова, 75
Антоанета Велкова, 39
Антоанета Гатева, 79, 89, 112
Антоанета Млъчкова, 97
Антон Владимиров, 86
Антония Исаева, 212, 217, 221
Антония Петрова, 40
Антония Янакиева, 137, 147
Асен Бусарски, 78

Асен Рачев Гудев, 177, 191, 192
Асена Стоименова, 67
Асена Стоименова, 152, 215
Ася Кръстева-Панова, 129
Атанас Йонков, 92
Атанаска Миткова, 43, 57, 211

Б

Бистра Бенкова, 212
Бистра Стоименова, 208
Блага Борисова Рукова, 162
Богдан Илиев, 42, 221
Богдан Петрунов, 129
Богомила Черкелова, 216
Богослава Стефанова, 153
Бойка Цветкова, 66, 207
Бойчо Ланджов, 36, 53
Борислав Владимиров, 206
Боряна Петрова Слънчева, 112
Бранимир Златков, 65

В

Валентин Лозанов, 47, 54, 77, 110, 118, 221
Валентин Попов, 92
Валентина Боянова Петкова, 150
Валентина Броцилова-Николова, 77
Валентина Костова Атанасова, 160
Валентина Петкова, 215
Валентина Решкова, 82
Валери Велев, 96, 127
Валерия Давидкова, 215
Ваньо Иванов Митев, 118
Ваньо Иванов Митев, 46, 157, 158, 163, 164, 165, 166, 167, 170, 201, 211, 217, 220
Ваньо Митев, 37, 43, 57, 60, 110, 120, 210, 218
Ваня Мангарева, 47
Ваня Масларска, 207
Васил Калчинов, 47
Васил Папанчев, 102
Васил Солункин, 92
Васил Христов Каракостов, 195
Велина Гергелчева-Близнакова, 56
Велислава Георгиева, 150
Венелина Велева, 133

Венета Божинова-Чамова, 32, 104
Венцеслав Асенов Бусарски, 78
Венцеслав Бусарски, 40, 182
Венцислав Атанасов, 216
Венцислава Пенчева, 94, 110, 118
Венцислава Пенчева-Генова, 94
Вера Борисова Крумова, 149, 183
Вера Дамянова, 58
Вергиния Узунова, 117
Весела Вичева, 73
Весела Кръстева, 87
Весела Николова, 58
Весела Райкова, 44
Весела Стойнова, 102
Весела Узунова-Райкова, 93
Веселин Петков, 31
Веселина Стойнова, 153
Виктор Борисов Златков, 187
Виктория Алексиева, 132
Виктория Владимирова, 71
Виктория Георгиева Гургуриева, 183
Виктория Михайлова, 72
Вилиана Стоянова, 130
Виолета Димитрова, 90, 92, 211, 216
Виолета Доганджийска, 47
Вихра Крумова Миланова, 55
Вихрен Николаев Петков, 148
Владимир Атанасов Овчаров, 102, 204
Владимир Василев, 91
Владимир Николаевич Максимов, 159, 169
Владимир Петрунов, 149
Владимир Станоев, 116
Владимир Тасев, 92

Г

Галина Гергова, 41, 59, 206
Галина Жегова, 101
Галина Чанева, 140
Ганка Петрова Косекова, 138, 210
Генчо Начев, 102
Георги Георгиев, 90, 124
Георги Драганов, 66, 67
Георги Кирилов, 115, 123
Георги Момеков, 48, 66, 68, 70, 133
Георги Николов, 129
Георги Христов, 135

Гергана Стефанова Станчева, 156, 163
Грета Йорданова-Костова, 130
Гриша Стефанов Матеев, 197

Д

Далия Методиева Кънчева, 166
Данаил Борисов Петров, 39
Данаил Петров, 116
Даниел Йорданов, 41, 59, 93, 205
Даниела Дачева, 57, 60, 122
Даниела Петрова, 94, 119
Даниела Петрова-Николова, 94
Даниела Пехливанова, 29, 31, 54
Даниела Стоичкова Петрова, 110
Даниела Тодорова-Папанчева, 102
Данка Обрешкова, 65, 207
Данка Петрова Обрешкова, 67
Дарвин Славчев Иванов, 48, 68
Дарина Димитрова, 148
Дарина Качакова, 37, 44, 212
Дарина Людмилова Качакова, 164
Дениз Бакалов, 126
Десислава Дамянова, 71
Десислава Нешева, 58
Десислава Петрова Сомлева, 192
Десислава Райкова Калинова, 174, 186
Десислава Цанова, 99
Деян Желев, 87
Деян Йосифов, 72
Деян Попов, 42, 217, 221
Деян Проданов, 115
Дилян Валентинов Фердинандов, 182, 195
Дилян Фердинандов, 40
Диляна Валентинова Герова, 187
Димитрина Кирилова Димитрова-Диканарова, 58
Димитър Буланов, 92
Димитър Йовчев, 100
Димитър Кочев, 36, 53, 105
Димитър Малчев, 71
Димитър Манолов, 153
Димитър Марков, 216
Димитър Михов, 205
Димитър Петков, 102
Димитър Русинов, 38, 60
Димитър Филчев, 128
Димка Хинова-Палова, 102

Димо Кръстев, 148
Добриана Сиджимова, 136, 137
Добрин Аврамов Свиначков, 178, 193
Добринка Иванова, 61
Добротан Танев, 81, 108
Добротан Кюркчиев, 84
Добротан Станимиров, 83, 109
Долорес Бръзицова, 35
Дора Маринова Маринова, 159, 169
Драга Иванова Тончева, 163
Драга Тончева, 39, 58

Е

Евгени Григоров, 153
Евгений Александров Хаджиев, 117
Евгения Владова, 92
Евелина Атанасова, 87
Екатерина Златанова, 35
Екатерина Иванова-Тодорова, 83, 84
Екатерина Кръстева Кожухарова, 71
Екатерина Николова, 212, 217
Екатерина Тодорова, 109
Елена Джамбазова, 36
Елена Шипковенска, 206
Еленко Попов, 43
Елеонора Енчева, 74
Елисавета Йорданова Наумова, 160
Елисавета Наумова, 188
Елка Бориславова Йорданова-Попова, 30
Елка Йорданова-Попова, 208
Емануил Найденов, 78
Емил Дацов, 136, 206
Емил Йосифов Аструков, 116
Емил Манов, 118
Емилия Брадистилова, 56
Емилия Георгиева, 140
Емилия Кирилова, 49, 69
Емилия Насева, 153
Емилия Панталеева, 109
Емилия Пантелеева, 114
Емилия Тошева, 92

Ж

Жасмин Борисова Павлова, 136
Жасмин Павлова, 135, 206

Жасмина Генчева, 207
Жейна Влаева Чернева, 176, 189
Жермен Инджова, 100
Живка Карагъзова, 216

З

Зафер Сабит, 96, 127
Здравко Асенов Каменов, 89, 112, 194
Здравко Каменов, 79, 86, 123
Златимир Господинов Коларов, 80, 108
Златина Коканова-Недялкова, 70
Зорка Рамшева, 85, 122
Зорница Каменарска, 38
Зоя Спасова, 109, 206

И

Ива Тодорова Петкова, 208
Ива Христова, 95, 124
Ивайла Узунова, 123, 124
Ивайло Людмилов Търнев, 56, 173
Ивайло Христов, 87
Иван Ангелов, 47
Иван Гергов Митов, 61, 93, 205
Иван Гигов, 117
Иван Иванов, 30
Иван Йорданов, 67
Иван Миланов, 82
Иван Митов, 44, 205
Иван Нишков, 72
Иван Семерджиев, 35
Иван Ханджийски, 130
Иванка Абаджиева, 66
Иванка Гигова, 130
Иванка Димова, 58
Иванка Пенчева, 67, 207
Иванка Петкова Пенчева, 65
Иванка Стамболова, 140
Иво Кременски, 120, 216
Илиана Атанасова Борисова, 179
Илиана Илиева Йонкова, 49, 69
Илиана Николаева Бътева-Христова, 167
Илина Кръстева, 73
Илия Ватев, 58
Илия Цветанов Ватев, 168
Илия Цеков, 40

Илиана Александрова, 104
Илиана Стоева-Иванова, 129
Илко Николаев Гетов, 152

Й

Йоанна Матрозова, 91
Йоанна Цонева, 153
Йордан Пашов, 148
Йордан Гърпоманов, 133
Йорданка Кръстева, 113

И

Ирена Брадинова, 57, 216
Ирена Григорова, 72
Ирена Манолова, 84
Ирина Николова, 3, 66, 150, 215
Искра Алтънкова, 84, 109
Искра Антонова, 49
Искра Петрова Алтънкова, 83

К

Калина Стефанова, 144
Калинка Божкова, 61
Калинка Коприварова, 115
Калоян Габровски, 106
Камелия Станоева, 31
Каменна Маринова Вутова, 96, 127
Каролина Дошева Любомирова, 52
Каролина Любомирова, 206
Катерина Акабалиева, 55
Катя Тодорова, 216
Кирил Любенов Найденов, 119
Кирил Сурчев, 34, 75
Колечка Веселинова Шопова, 140
Константа Тимчева, 57
Константин Рамшев, 85, 122
Красимир Антонов Антонов, 87, 115
Красимир Минкин, 78, 106
Красимира Атанасова, 205, 217
Красимира Генова, 99
Красимира Симеонова Якимова, 31
Кристина Попова, 52, 207
Кънчо Трифонов Чамов, 140

Л

Лазар Славов, 205
Лаура Стефанова Андреева, 130, 204
Лаура Стефанова Андреева-Гургуриева, 130
Лена Петрова Сечанова, 44, 62
Лили Пейкова, 65, 67, 208
Лилия Вакрилова, 112
Лилия Дойчинова, 131
Лилия Симонова, 92
Лина Малинова, 53
Лора-Леонида Стоянова Карапеева-Рибагин, 199
Лъчезар Динчов Трайков, 79, 107, 190, 218
Лъчезар Колев Сурчев, 35
Лъчезар Пенев, 78
Лъчезар Сурчев, 34
Лъчезар Трайков, 105, 120, 121
Люба Митева, 84
Любена Андонова, 95
Любка Гаврилова Стоянова-Митева, 77
Любка Митева, 47
Любка Стоянова-Митева, 38
Любка Танчева, 74
Любомир Алексиев, 85, 122
Любомир Бадев, 35
Любомир Дурмишев, 38
Любомир Казаков, 75
Любомир Митев, 117
Любомир Трайков, 105
Людмила Астасидис, 36, 53, 105
Людмила Боянова, 41, 59, 205
Людмила Боянова Георгиева, 41, 59
Людмила Владимирова, 115, 206
Людмила Матева Владимирова, 122, 178, 193, 194
Людмила Найденова Чакърва, 142

М

Магдалена Александрова, 147, 206
Магдалена Кондева-Бурдина, 73
Майда Митова Тихолова, 198
Майда Тихолова, 95, 127
Майда Тихолова-Митова, 95
Маноела Манова, 65, 152
Маргарита Аршинкова, 86, 114
Маргарита Райчева, 79, 107, 218
Маргарита Таушанова-Хаджиева, 57

Мариана Гойчева, 84
Мариана Господинова, 56
Мариана Дякова, 207
Марисела Цветкова, 71
Марисета Белчева, 46
Марин Белев Маринов, 106, 185
Марин Пенков, 78
Марио Кирилов, 211
Марица Радулова, 72
Мария Вескова Бояджиева, 179
Мария Денчева-Гарова, 129
Мария Димитрова, 152
Мария Дюлгерова, 138, 211
Мария Камушева, 152
Мария Колева Тодорова, 85, 122
Мария Петрова, 79, 107, 218
Мария Ръткова, 75
Мария Тодорова, 88
Мария Янева, 91
Марияна Дякова, 137
Марта Балева, 86, 88, 123, 216
Мартина Трайкова, 79
Мая Гълъбова, 84
Мая Кичева, 97
Мая Минчева Константинова, 86, 114
Мая Рашева Рашкова, 101, 199
Мая Рашкова, 46
Мила Байчева, 114
Мила Василева Власковска, 4, 75
Мила Власковска, 34
Милен Димитров, 150
Милена Велизарова, 117
Милена Георгиева, 132
Милена Димитрова Пенева, 3, 100, 131
Милена Дитова, 153
Милена Николова-Влахова, 81
Милко Маринов Сираков, 175
Милко Милев, 34
Мимоза Цветкова, 53
Мина Ангелова, 55
Минчо Белчев Мелничаров, 171
Мира Холевич, 208
Мирослав Новоселски, 74
Митка Константинова Мичева, 73
Михаела Костантинова Лукова, 3, 4, 170
Михаил Ангелов Боянов, 126
Михаил Матвеев, 86

Момчил Николов, 212, 216
Мона Цонева Стефанова, 152
Моника Шумкова, 35

Н

Надежда Митева-Йовчева, 57
Надежда Ценова, 71
Надка Бояджиева, 205
Надка Иванова Бояджиева, 50
Наталия Гатева, 132, 204
Наталия Николаева Спасова, 177
Невена Цачева, 52, 206
Невена Цачева-Христова, 52
Недка Любомирова Трифонова, 168
Недка Трифонова, 205
Недялка Бачева, 37
Нели Олова, 212
Нико Бенбасат, 71
Николай Дамянов Данчев, 215
Николай Кълвачев, 95
Николай Мудров, 87
Нина Милчева, 133
Нина Николова, 115
Нина Юриева Белова, 42, 74

О

Огнян Борисов Георгиев, 94
Огнян Георгиев, 89, 110, 112, 119
Олга Белчева, 37, 43, 55, 60, 211, 218
Олга Григорова, 107
Олга Петрунова, 92
Олга Славчева, 115
Орлин Павлов, 205, 217

П

Павлина Гатева, 50
Павлинка Добрилова, 144
Параскев Недялков, 70
Пенка Ангелова Маринова, 144
Пенка Янева, 114
Петър Бакърджиев, 132
Петър Полихронов, 128
Петя Ангелова, 79
Петя Аспарухова, 144
Петя Димова, 78

Петя Емилова Ангелова, 194
Петя Купенова, 30, 208
Петя Маркова, 29, 42, 54, 205, 217, 221
Петя Стефанова Димова-Нелчинова, 32, 103
Полина Балканска, 142
Полина Митева, 38, 60

Р

Ради Христов, 35
Радина Иванова-Боянова, 122
Радка Кънева, 37, 38, 43, 55, 57, 60, 120, 122, 211, 218
Радка Павлова, 107
Радка Христова, 86, 114
Радой Светославов Кръстев, 201
Радосвета Василева, 204
Радосвета Иванова Василева, 63, 99
Радослав Байкушев, 93
Радослав Билоков, 89, 110, 112, 118
Радослав Клисуров, 74
Радослав Тодоров, 92
Радослава Въжарова, 216
Радослава Грозданова, 124
Радостина Чернева, 110, 118
Райна Гергова, 61
Райна Шентова, 109, 114
Ралица Златанова-Великова, 140, 147, 148
Ралица Иванова, 90
Ралица Робева, 81, 108
Рашо Колев Рашков, 82, 174, 186
Рашо Рашков, 80, 108
Режина Жак Джераси, 88
Рене Милева-Попова, 42
Рени Цвеова, 120
Росен Борисов, 128
Росен Буюклиев, 48, 68
Росен Георгиев, 208
Росен Николов, 206
Росица Илиева Кабакчиева, 132
Росица Николова, 90
Росица Танова, 78, 106
Росица Чипева, 96
Румен Малинов Стоилов, 84
Румен Николов, 31
Румяна Додова, 38, 57, 212
Румяна Иванова Додова, 158, 165
Румяна Марковска, 41, 59, 61

Румяна Митова, 206
Румяна Симеонова, 73
Румяна Събчева Търновска-Къдрева, 120, 190
Румяна Търновска-Къдрева, 120
Румяна Христова, 129
Румяна Янева, 145
Русанка Димитрова Ковачева, 90

С

Сабина Захариева, 91, 123, 179, 180
Сабина Захариева Захариева, 91, 179, 180
Савина Хаджидекова, 58
Сашка Попова, 206
Сашка Търгова, 46
Сашо Бонев, 92
Светла Георгиева, 152
Светла Николова, 216
Светлана Жотева-Атанасова, 62
Светлана Любомирова Христова, 40, 57
Светлана Методиева, 39
Светлана Христова, 37, 44, 60
Светлана Христова-Пандарова, 37
Светлозара Петкова, 96, 127
Свилена Огнянова, 221
Севда Янчева, 63
Сесил Еролова Кедикова-Андреева, 175
Силвия Андонова, 124
Силвия Въндева, 91
Силвия Живкова Въндева, 180
Силвия Календерова, 212, 217
Силвия Календерова-Вълкова, 212
Силвия Младенова, 52, 142
Силвия Руменова Русева, 167
Силвия Русева, 54, 217, 220
Силвия Скелина, 107
Силвия Шопова, 104
Симеон Стойнов, 206
Славина Сурчева, 75, 105
Славчо Димитров, 47
Снежина Илиева, 35
Соня Драгнева, 122
Соня Стефкова Драгнева, 194
София Георгиева, 52, 207
Спартак Вълев, 57
Спартак Янакиев, 148
Спиро Константинов, 68, 72

Стайко Сарафов, 56
Станимира Гунова, 133
Станислав Христов, 102, 171
Станислава Димитрова-Николова, 218
Станислава Димитрова-Николова, 212, 216
Станислава Йорданова, 150
Станислава Хитрова-Николова, 112
Стефан Великов, 148
Стефан Веселинов Денчев, 176, 189
Стефан Гладилев, 206
Стефан Димитров Николов, 70
Стефан Несторов Гладилев, 135, 145
Стефан Николов, 73
Стефан Нинов, 49, 69
Стефан Хинев Иванов, 181
Стефка Николова Титева, 72
Стефка Панкова, 66, 67
Стоян Бичев, 216
Събина Митова, 35

Т

Тамара Петринска, 148
Таня Монова, 138, 210
Таня Тимева, 83
Татяна Петрова Червенякова, 95
Теменуга Стоева, 61
Теменужка Бонева, 117
Теодора Горанова, 211
Теодора Иванова Янева-Сиракова, 190
Теодора Кънчева Чамова, 173
Теодора Янева-Сиракова, 119, 121
Тихомир Диков, 44, 57
Тихомир Тодоров, 104
Тихомира Златанова, 140, 148
Тодор Димитров, 137, 147
Томислав Костянев, 44, 62
Тонка Герова Куртева, 191
Тоня Станкова, 79
Туран Асан, 55

Х

Христина Евлогиева Живкова, 201
Христина Лазарова Попова, 97
Христина Лебанова, 153
Христина Ночева, 36, 53, 105

Христина Христова Ночева, 156, 162
Христо Ангелов, 221
Христо Василев, 49, 69
Христо Желев, 4, 109, 114, 206

Ц

Цанета Джанфезова, 69
Цанко Мондешки, 89, 110, 112, 118
Цветелин Иванов Луканов, 188
Цветелина Георгиева, 47
Цветелина Димитрова Маринова, 178, 193
Цветелина Иванова, 48, 68
Цветелина Младенова, 109
Цветелина Тодорова, 153
Цекомир Влайков Воденичаров, 137, 147, 206
Цонко Узунов, 46

Ч

Чавдар Крумов Славов, 43

Ш

Шима Мехрабиан, 79, 107, 218
Шина Пашова, 124

Ю

Юлия Йорданова Петрова, 105
Юлия Стайкова, 115
Юлиан Райнов, 117
Юри Няголов, 42, 205

Я

Явор Голчев, 101
Явор Желев, 218
Явор Коев, 130, 132
Явор Николов, 92
Яна Попова, 130
Яна Цветкова, 105
Яна Чекаларова, 29, 31, 54
Янина Славова, 39, 116
Янка Дангулова, 211
Янка Проданова, 207
Янчо Зарев, 49

